

17 MAR 1963

P.- 23.843

6259
AH-POLYMERE



283633

283633

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

formulada el 22 de Diciembre de 1962, con el n.º. 283.633.

e n

E S P A Ñ A

por DIEZ años

a nombre de AKTIEBOLAGET LEO, entidad sueca, establecida en 166, Langvinkelsgatan, Halsingborg, Suecia, por:
"UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE SUSTANCIAS ANTI-ENZIMATICAS"

El presente invento se refiere a sustancias dotadas de propiedades anti-enzimáticas, particularmente frente a la hialuronidasa, así como a un procedimiento de preparación de estas sustancias.

5 Les investigaciones anteriores de la solicitante le han mostrado que, sometiendo en condiciones convenientes a una fosforilación di- o poli- hidroxiflavanonas o flavanonas o di- o poli- hidroxicalconas o los derivados dihidrogenados que corresponden a estas dihidroxi- o poli-
10 hidroxiflavanonas, se obtienen compuestos de peso molecu

283633



lar más o menos elevado que se forman por una condensación y una polimerización conjuntas. La carga de los compuestos así formados es fuertemente negativa y estos compuestos son solubles en agua, por lo menos en medio neutro o alcalino. Se caracterizan por su efecto anti-enzimático frente a ciertas enzimas, en particular la hialuronidasa. Algunas de estas materias primas ejercen el mismo efecto, incluso cuando no están fosforiladas, pero, para los productos de polimerización en cuestión, el efecto aumenta notablemente con relación al de la materia prima correspondiente.

J. M. Beiler y G. J. Martins (Journal of the Biol. Chem. 174,31,1948) han demostrado anteriormente que la introducción de grupos de ácido fosfórico y de ácido sulfúrico podía, en ciertos casos, aumentar la acción anti-enzimática de estas sustancias. Así, por ejemplo, por fosforilación de la hesperidina, se comprueba un aumento de la acción inhibitoria de esta sustancia sobre la hialuronidasa. Se aplica un gran exceso de oxiclóruo de fósforo durante la fosforilación, y no se forma producto de condensación polimerizado con el ácido fosfórico. Por consiguiente, el aumento del efecto es también muchas veces menor que el que puede obtenerse mediante las sustancias arriba indicadas y con las que está relacionada la hesperidina.

Ahora bien, la solicitante ha encontrado ahora que se había manifestado un efecto fuertemente anti-enzimático, en particular frente a la hialuronidasa, igualmente para los polímeros de los productos de condensación del ácido fosfórico o del ácido tio-fosfórico con uno o varios compuestos aromáticos o aromático-alifáticos que

283633



5 poseen 3 ó más de 3 grupos OH, SH, o NH yuxtannucleares o bien dos grupos de este género que están, o bien unidos a núcleos diferentes o bien en posición meta o para uno respecto al otro sobre el mismo núcleo, cuando los productos de condensación tienen hidroxilos libres unidos a átomos de fósforo y poseen un peso molecular que pasa de 2.000 pero que, por lo demás, no es tan elevado que impida que los compuestos sean solubles en las soluciones acuosas de álcalis, incluso si estos compuestos (que se denominarán 10 más adelante compuestos primarios) no son derivados hidroxilados de flavonas, flavononas o calconas o de sus derivados dihidrogenados correspondientes a las flavononas.

15 Por tanto, la naturaleza y la estructura química de las sustancias primarias carecen de importancia, a condición de que se cumplan los requisitos enumerados arriba. El límite práctico de aplicación del presente invento no depende, pues, más que de las posibilidades de conseguir sustancias primarias convenientes.

20 Las condiciones que deben satisfacer las sustancias primarias coinciden total o parcialmente con las que determinan la formación, con el ácido fosfórico o el ácido tio-fosfórico, de polímeros de productos de condensación que tienen una estabilidad adecuada y un peso molecular situado en los límites indicados, estando constituidos 25 estos polímeros por el ácido fosfórico o el tio-fosfórico, unido, como consecuencia de la condensación, a cadenas rectas o ramificadas por intermedio de radicales orgánicos. Esto exige que la sustancia primaria posea por lo menos dos grupos OH, SH, o NH capaces de reaccionar con 30 el ácido fosfórico o el ácido tiosfosfórico, puesto que no

283633



5 pueden establecerse enlaces entre los grupos fosfóricos por intermedio de la sustancia orgánica mas que si ésta es capaz de fijar por lo menos dos de estos radicales fosfóricos. Por otro lado, el establecimiento de tales enlaces no está excluido si la sustancia primaria, cuando se desea, posee más de 2 de los grupos activos. El hecho de que estos grupos deban estar unidos al núcleo de un compuesto aromático parece ser una consecuencia de la naturaleza específica del enlace aromático. Si la sustancia pri-
10 maria posee simplemente dos grupos activos, no deben estar en orto uno con respecto a otro, ya que, de lo contrario, los productos de condensación no serían suficientemente estables en la gama de los pesos moleculares indicada. Por el contrario, si la sustancia primaria tiene más
15 de dos grupos activos, carece de importancia el que dos de ellos estén en orto uno con respecto del otro. Se obtienen igualmente sustancias anti-enzimáticas convenientes utilizando sustancias primarias en las cuales los grupos activos que intervienen en la condensación se encuentran sobre núcleos diferentes.
20

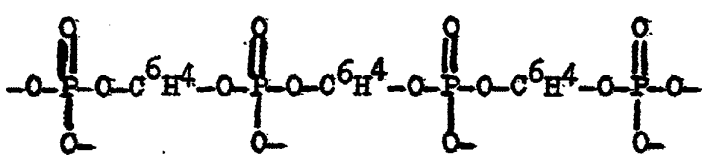
Además, conviene, sin embargo, elegir entre las sustancias de varios núcleos aromáticos, aquellas en las que estos núcleos aromáticos están unidos por un puente constituido a lo sumo por dos átomos de la categoría con-
25 tituida por C, O, N, y S. Esto limita la distancia entre los puntos de la molécula en que puede producirse la condensación con el ácido fosfórico o el tiofosfórico.

De acuerdo con lo dicho anteriormente, una sustan-
30 cia anti-enzimática preparada de acuerdo con el invento se compone, preferiblemente, de restos de ácidos fosfóri-

283633



cos o de ácidos tiosfosfóricos unidos por intermedio de radicales orgánicos a cadenas rectas o ramificadas, a condición de que los átomos de fósforo de estos ácidos estén todos unidos, por intermedio de oxígeno, azufre o nitrógeno, a uno, dos o tres grupos del tipo Z (designando Z radicales aromáticos, idénticos o diferentes, mononucleares o polinucleares, y, si se desea, portadores de sustituyentes alifáticos), estando unidos varios radicales aromáticos por un puente compuesto, a lo sumo, por dos átomos de la categoría C, O, N y S. Además, es preciso que la sustancia tenga hidroxilos libres unidos al fósforo y que presente un peso molecular situado en los límites indicados. Con el fin de ilustrar las estructuras posibles de productos de este género, se hará referencia, a título de ejemplo, al producto de la fosforilación de la hidroquinona o de la resorcina. Este producto está constituido principalmente por cadenas del tipo



Sin embargo, en estas cadenas, la tercera valencia de los átomos de fósforo que, según la fórmula, está satisfecha por hidroxilos libres que están disociados, puesto que las sustancias están en solución, puede estar, en ciertos casos unida a un radical de hidroquinona o de resorcina de manera que las cadenas son ramificadas.

Cuando se parte de una sustancia primaria que posee más de dos grupos susceptibles de reaccionar con el ácido fosfórico o el ácido tiosfosfórico, se llega a estructuras más complicadas, un ejemplo de las cuales se da

283533 283033



en la fórmula 1 del dibujo adjunto.

En esta fórmula, se ha admitido que solamente 2 de las valencias de los átomos de fósforo estaban satisfechas por la sustancia primaria, mientras que el cuadro se hace más complicado todavía si algunas de las terceras valencias del fósforo intervienen igualmente en los enlaces. Cuando se parte de sustancias primarias que tienen 4,5 o más de 5 grupos activos, el número de estructuras posibles es, evidentemente, casi ilimitado y no se puede dar de este modo una imagen, ni siquiera aproximadamente correcta, de la estructura de los productos.

De todos modos, la estructura está suficientemente determinada por las definiciones dadas arriba.

Las sustancias primarias más sencillas que se pueden utilizar de acuerdo con el presente invento son los bencenos que tienen dos de los grupos activos OH, SH y NH que no están en orto uno respecto del otro. Como ejemplos de sustancias de este género, se puede mencionar la hidroquinona, la resorcina, la p-fenilendiamina, la m-fenilendiamina, la tio-hidroquinona, la tio-resorcina, el p-amino fenol, el m-amino fenol, el p-amino-tiofenol, el m-amino-tiofenol, los p- y m-N-metilamino fenoles, y los otros p y m-N-alcoholamino fenoles, en los cuales el grupo alcoholico puede tener cualquier longitud apropiada, por ejemplo, puede ser butílico, dodecílico u octadecílico o estar reemplazado por un radical alicíclico, por ejemplo, ciclohexílico, o los tio-fenoles correspondientes.

Además de los dos grupos activos, puede haber igualmente otros sustituyentes sobre el núcleo bencénico por ejemplo grupos alcoholicos, tales como grupos metili-

283633



cos, butílicos, hexílicos, ciclohexílicos, dodecíllicos y octadecíllicos, grupos nitrados, átomos de halógeno, por ejemplo de cloro o de bromo, grupos carboxílicos, grupos sulfónicos y radicales de cetonas en los cuales los grupos carbónílicos pueden estar en alfa por ejemplo el radical acetilo. En este último caso, hay que exceptuar los acetilfenoles en los cuales los grupos acetílicos están en orto con respecto al hidroxilo ya que este último se encuentra parcialmente inactivado por ellos.

5
10 Sin embargo, es más conveniente utilizar como sustancia primaria un benceno que tenga más de dos grupos activos del género indicado arriba y entonces no tiene importancia que estos grupos estén en posiciones vecinas, simétricas o asimétricas. Como ejemplos de sustancia primaria de este género, se puede citar la floroglucina, el pirogalol y la hidroxihidroquinona, la amino resorcina simétrica, la amino resorcina vecinal, y los tio-fenoles correspondientes, así como los di-amino-fenoles y los di-amino tio-fenoles.

15
20 Del mismo modo que los derivados bencénicos de dos grupos activos, los derivados mencionados en último lugar pueden llevar sustituyentes yuxtannucleares suplementarios, por ejemplo, grupos alcohólicos, tales como grupos metílicos, butílicos, hexílicos, ciclohexílicos, dodecíllicos, u octadecíllicos, grupos nitrados, átomos de halógeno, por ejemplo de cloro o de bromo, grupos carboxílicos, grupos sulfónicos y radicales de cetonas en las cuales el grupo carbonílico puede estar en alfa, por ejemplo el radical acetilo, o radicales de cetona en las cuales el grupo carbonilo ocupa otra posición. Como ejemplo se puede

25
30

283633



citar el orcinol, el floroglucinaldehído, la floroaceto-
fenona, el ácido gálico y el ácido gentísico.

En los bencenos con cuatro grupos activos, las va-
riantes mencionadas arriba se presentan del mismo modo.

5 Sin embargo, de acuerdo con el presente invento,
se pueden igualmente utilizar sustancias primarias con va-
rios núcleos aromáticos y que posean dos o más de dos de
los grupos del género mencionado que son susceptibles de
condensarse con el ácido fosfórico o el ácido tio-fosfóri-
10 co, es decir, grupos OH, SH y NH (llamados "grupos activos"
para abreviar), que están ligados a un solo núcleo bencé-
nico o a varios. Así, por ejemplo, en núcleo bencénico de
los compuestos arriba citados puede estar reemplazado por
un núcleo naftalénico o por otros núcleos policíclicos con-
15 densados: tales como los del antraceno y del fenantreno.
Incluso los compuestos con varios núcleos condensados por
tadores de sustituyentes alcohólicos como los metilnaftale-
nos, los propilnaftalenos, los hexilnaftalenos, los dime-
tilnaftalenos, los metiletinaftalenos y los derivados co-
20 rrespondientes del antraceno y del fenantreno convienen
como sustancias primarias si poseen los sustituyentes que
se han definido arriba. Además, dos núcleos aromáticos y
más, pueden estar también unidos de modo diferente. Por
ejemplo, se ha comprobado que la antraquinona que lleva
25 dos grupos activos o más, por ejemplo, la 1.2.5.8.-tetra-
hidroxiantraquinona, conviene como sustancia primaria.
Igualmente, se puede utilizar el bifenilo, el difenilmeta-
no, el difeniletano, el trifeniletano, pudiendo estos tres
últimos compuestos, si se desea, llevar grupos alcohóli-
30 cos, alcohilénicos, o ciclo-alcohólicos, por ejemplo, me-

283633



tílico, propílicos, propilénicos, hexílicos o ciclohexílicos, sobre uno o dos de los átomos de carbono alifáticos, a condición de que posean dos o más de dos sustituyentes activos ligados al núcleo y lo mismo sucede para sustancias análogas que llevan los sustituyentes alifáticos o ciclo-alifáticos indicados sobre la parte aromática.

En estas sustancias, los núcleos aromáticos están unidos por puentes carbonados pero se pueden obtener igualmente sustancias primarias apropiadas si el enlace está asegurado por un puente de oxígeno, de azufre o de nitrógeno o un puente que contiene, a la vez, un átomo de azufre, de oxígeno o de nitrógeno y uno o dos átomos de carbono. En este puente pueden figurar no solamente sustituyentes alcohólicos sino también grupos cetónicos, como sucede para el caso de la 2.4.4'.6'-tetrahidroxibenzofenona.

Como ejemplos de sustancias primarias con puente de nitrógeno se puede citar la difenilamina, la trifenilamina, la dinaftilamina, la naftilfenilamina, y otras en las cuales los núcleos aromáticos llevan los sustituyentes activos como se ha descrito anteriormente.

Como ejemplos de sustancias primarias de dos núcleos aromáticos unidos por un puente con dos átomos de nitrógeno, pueden citarse los azo-bencenos portadores de sustituyentes de la manera descrita. Como ejemplos de sustancias de puente carbonado y nitrogenado, se puede citar la fenilbencilamina, la dibencilamina, la tribencilamina y otras que poseen grupos activos, como se ha descrito, sobre uno al menos de los dos núcleos aromáticos.

En los éteres difenílicos que poseen los sustituyentes indicados, el puente es un puente de oxígeno y es-

283633-11



tos compuestos, lo mismo que los compuestos análogos, son convenientes como sustancias primarias. Como ejemplos se pueden mencionar el éter 4.4'-dihidroxidifenílico, el éter 4.4'-diaminadifenílico, y otros varios éteres difenílicos de tres sustituyentes, pero son también convenientes los éteres fenilnaftílicos di- y poli-hidroxilados o di- y poli-aminados. Además, pueden utilizarse igualmente compuestos análogos que son, por ejemplo, derivados del éter dibencílico. Un puente oxigenado más complicado figura en el éter bis-(4-hidroxi-fenílico) del éfileno di-glicol que es igualmente un compuesto conveniente.

Por otra parte, es posible preparar sustancias apropiadas en las cuales el puente contiene azufre en lugar de oxígeno, por ejemplo el sulfuro de 4.4'-di-hidroxi difenilo y la p.p'-metileneditioanilina, considerándose interesantes estos dos compuestos. Se puede utilizar además como sustancias primarias bi-sulfuros tales como el bi-sulfuro de 4.4'-dihidroxidifenilo.

Un puente oxigenado que una dos núcleos aromáticos en la molécula con los sustituyentes indicados puede también tomar la forma de un grupo éster como sucede para el 4-hidroxibenzoato de 3.5-dihidroxifenilo.

De lo anteriormente expuesto resulta que la naturaleza y la constitución de la sustancia primaria y la manera en que está provista de sustituyentes no influyen su aptitud para ser utilizada de acuerdo con el invento cuando se satisfacen las condiciones sencillas expuestas. Sin embargo, es preciso que los sustituyentes posibles no sean de tal naturaleza que perturben la acción del cuerpo utilizado para la introducción de grupos fosfórico o tio-

283633



-fosfórico. Como ejemplos de sustituyentes, los átomos de halógeno, lo mismo que los grupos nitrados, alcohólicos, cetónicos y aldehídicos, se mencionan más arriba.

5 Para conseguir un efecto anti-enzimático marcado, es de una importancia apreciable que el grado de polimerización sea suficientemente elevado. Así, pues, los com-
puestos dializables no ejercen más que una acción anti-enzimática despreciable. Por consiguiente, el límite inferior del peso molecular es aproximadamente de 2000. El límite superior está determinado por el hecho de que los
10 productos deben ser solubles en las soluciones acuosas neutras o alcalinas.

En consecuencia, el presente invento comprende igualmente, para la preparación de las sustancias anti-enzimáticas del género descrito, un procedimiento que consiste en que se ponen en acción radicales de ácido fosfórico (expresión que se extiende a los radicales de ácido
15 tio-fosfórico) de manera que dan un polímero de compuesto orgánico del ácido fosfórico en el cual cada radical fosfórico está unido al siguiente por un compuesto orgánico,
20 hasta que se haya obtenido un peso molecular de 2000, por lo menos.

Se puede efectuar la construcción de un tal compuesto haciendo reaccionar un agente de fosforilación
25 (tal como el oxicloriguro de fósforo, o el bicloruro de fenilfosforilo o, el cloruro de tio fosforilo), en condiciones adecuadas para una condensación, de preferencia utilizando una amina terciaria como agente de fijación del ácido clorhídrico, con uno o varios compuestos aromáticos o
30 aromático-alifáticos que posean tres o más de tres grupos



283633

OH, SH o NH yuxtenucleares a dos grupos de este género que están unidos a núcleos diferentes, bien sea en meta o bien en para uno con respecto al otro sobre el mismo núcleo, después de lo cual se someten a una hidrólisis los productos de condensación resultantes, teniendo los compuestos en cuestión, si poseen dos núcleos o más unidos por un puente, como máximo dos átomos de la categoría de C, O, N, y S en este puente. La hidrólisis se manifiesta por la separación de los sustituyentes, por ejemplo, átomos de cloro, que, en el agente de fosforilación, están unidos al radical fosfórico y que, durante la condensación, no han sido reemplazados por enlaces con los radicales orgánicos y estos átomos de halógeno están entonces reemplazados por hidroxilos, de manera que se forman en el producto de condensación, grupos libres de ácido fosfórico, es decir, que una o dos de las valencias del fósforo están satisfechas por un radical orgánico por intermedio de O, S, o N, mientras que la otra valencia, las dos o una de las dos, están unidas a OH, de manera que los productos se hacen fuertemente ácidos y pueden dar sales entre las cuales las sales alcalinas pueden ser solubles.

Durante la fosforilación, conviene disolver la sustancia primaria en un disolvente que no sea atacado por el agente de fosforilación; el disolvente puede estar entonces constituido, total o parcialmente, por el agente de condensación mismo, según un método usual en la fosforilación de las sustancias orgánicas. Un modo de realización apropiado y que conduce con seguridad a productos dotados de propiedades anti-enzimáticas importantes se caracteriza por el hecho de que, para mantener condiciones

283633



de condensación convenientes en el medio anhidro, se enfría, durante la fosforilación, se efectúa lentamente la adición de agente de fosforilación o de agente de condensación, se añade uno u otro de estos agentes por porciones, se deja la mezcla en reposo durante algún tiempo antes de la hidrólisis o se toman otras precauciones parecidas hasta que, por lo menos, se haya alcanzado el grado de condensación buscado, luego se interrumpe la condensación y, si esta última ha ido demasiado lejos, se hidroliza el producto obtenido por ejemplo por medio de agua, de ácido o de álcali, y, si es preciso, se calienta hasta que el grado de condensación se ha rebajado al valor buscado. Para obtener una condensación satisfactoria, conviene no utilizar un exceso demasiado grande del agente de fosforilación. Es, pues, ventajoso añadir el agente de fosforilación a una solución de la sustancia primaria y no hacerlo al contrario, ya, que en este caso, el agente de fosforilación se encontraría en demasiado exceso al principio de la operación, y podría estar terminada una fosforilación sin que hubiera tenido lugar una condensación suficiente con las moléculas de la sustancia primaria. Sin embargo, una cierta proporción del agente de fosforilación, regulada para corresponder a la cantidad de fósforo que debe figurar en el producto constituido como se ha indicado más arriba, puede figurar desde el comienzo de la operación en mezcla con la sustancia primaria y eventualmente un disolvente, realizándose entonces la fosforilación con precaución por adición gradual del agente de condensación. Finalmente, se puede realizar la fosforilación sin agente de condensación pero, en este caso,

283333



transcurre con mucha lentitud. El agente de condensación puede ser, según se sabe, una sustancia capaz de fijar el cuerpo, por ejemplo el ácido clorhídrico que se forma por condensación en el medio anhidro, siendo este cuerpo el ácido clorhídrico, si se emplea como agente de fosforilación oxiclорuro de fósforo, cloruro de tiofosforilo o bicloruro de fenilfosforilo.

Modificando las condiciones de reacción, por ejemplo el medio reaccional, el modo y la velocidad de introducción, así como la cantidad de agente de fosforilación lo mismo que otros factores, se pueden formar productos dotados de propiedades variadas. Incluso pequeñas modificaciones pueden ejercer una influencia, particularmente cuando las sustancias primarias poseen más de dos grupos activos, transcurriendo entonces la condensación, en general, con más rapidez que en el caso de compuestos con dos grupos activos solamente. Sin embargo, en todos los casos, se pueden mantener condiciones convenientes para la condensación en el medio anhidro hasta que se haya obtenido un grado de condensación correspondiente, por lo menos al grado deseado. Entonces se obtienen compuestos que tienen un efecto anti-enzimático, bien sea inmediatamente o bien después de reducción hidrolítica del grado de condensación de los productos inicialmente formados hasta un valor en el que los productos de condensación son solubles en las soluciones acuosas de álcali, sin que este grado descienda hasta el punto de corresponder a un peso molecular inferior a 2.000, lo que haría el producto dializable.

Como se ha mencionado anteriormente, se realiza generalmente la fosforilación por adición del agente de

283033 1



fosforilación apropiado, por ejemplo, el oxiclорuro de fósforo o el cloruro de tio-fosforilo, a una solución de la sustancia primaria.

5 Como se ha indicado, el disolvente puede ser un cuerpo que permanece inerte durante la operación. A este respecto, convienen disolventes tales como éter, dioxano, acetona y otros disolventes cetónicos, así como hidrocarburos halogenados. Es necesario que este disolvente sea líquido y conserve buenas propiedades disolventes a las
10 temperaturas empleadas. Teniendo en cuenta que, generalmente, hay que enfriar de una manera enérgica durante la operación y trabajar por tanto a temperaturas que descienden, por ejemplo hasta -20° , mientras que, por otro lado, es cómodo dejar que la temperatura se eleve hasta unos
15 50° y, en ciertos casos, más todavía, conviene que el punto de fusión del disolvente sea inferior a 0° , preferentemente inferior a -20° , y que su punto de ebullición sea superior a 50° . Son ejemplos de disolventes cetónicos convenientes: metiletacetona, metil n-propilcetona, di-etil
20 cetona, hexanona-2, pinacolina, y la di-n-propilcetona. Como ejemplos de disolventes clorados, se puede citar el clorofórmico, el cloruro de etileno y el cloruro de etilideno. Estas sustancias y las otras pueden utilizarse solas o en mezclas.

25 El disolvente puede ser también el agente de condensación utilizado para la realización del procedimiento, por ejemplo, una amina terciaria; la piridina, la picolina, la lutidina, la quinoleína y la dimetilammina son convenientes. En ciertos casos, puede ser cómodo aplicar
30 tales agentes de condensación mezclados con disolventes

283633

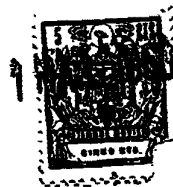


indiferentes.

Teniendo en cuenta que se desprende calor durante la fosforilación, conviene generalmente enfriar con bastante energía con el fin de regular el proceso y conseguir que se mantengan buenas condiciones para la condensación incluso al principio de la fosforilación, mientras que hay todavía un gran exceso de moléculas de sustancia primaria todos cuyos grupos susceptibles de reaccionar están libres, es decir, no unidos al fósforo. A este efecto, se puede poner la mezcla reaccional en contacto con una superficie enfriada por cualquier agente refrigerante apropiado, por ejemplo, salmuera a baja temperatura. En muchos casos, es conveniente también enfriar enérgicamente antes de la reacción, por ejemplo, a una temperatura de -10 a -20°, la solución en la cual va a reaccionar el agente de fosforilación, con una sustancia primaria. Durante la reacción, se mantiene una temperatura baja que, en casi todos los casos, es la temperatura ambiente o una temperatura menor y, únicamente si la fosforilación progresa con demasiada lentitud, se deja que aumente la temperatura hasta un valor mayor conveniente.

Como se ha indicado anteriormente, se pueda hacer variar el tiempo necesario para la primera etapa de la fosforilación haciendo variar la velocidad de introducción del agente de fosforilación o del agente de condensación. En la mayor parte de los casos, conviene que este tiempo no sea inferior a 30 segundos, aproximadamente, pero, con mucha frecuencia, se puede aumentar notablemente como se verá por los ejemplos que figuran más adelante. Así, pues, las duraciones de introducción convenientes son de aproxi

283633



madamente una hora, aunque, en la mayoría de los casos, es posible, sin inconveniente, terminar la introducción en buenas condiciones en 1/2 a 25 minutos. En ciertos casos, puede ser cómodo efectuar adiciones en el curso de varios
5 períodos separados por tiempos de reposo durante los cuales se puede dejar, si se desea, que se eleve la temperatura, por ejemplo hasta la ambiente, o a una temperatura comprendida entre esta última y 50° si es preciso, para obtener una condensación suficiente en un tiempo razonable. Cuando se reanuda la introducción, es preciso cuidar
10 de enfriar en un grado tal que la temperatura no se eleve hasta tal punto que no se puede dominar la operación.

Incluso si ha tenido lugar ya una condensación importante cuando se termina la adición, es necesario generalmente o cómodo dejar en reposo los productos de la reacción durante un tiempo más o menos prolongado, a fin de que en el producto final la condensación pueda alcanzar el grado deseado, es decir, que el peso molecular sea de 2000 o más, y que el producto no sea dializable. En muchos casos, conviene dejar en reposo los productos de la
15 reacción a la temperatura ambiente, aproximadamente 15 a 20°, y una duración de condensación conveniente está comprendida, en general, entre media hora y 24 horas, como se deduce de los ejemplos dados más adelante. Se comprende evidentemente que se puede reducir notablemente este
20 período de reposo elevando la temperatura y, en general, parece que no hay inconveniente en que llegue a las proximidades de 50°. El invento comprende, sin embargo, la adopción de temperaturas más altas todavía cuando no hay
25 en ello obstáculo para la obtención de productos conve-

30

283633



nientes.

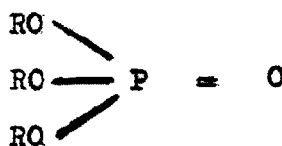
Si, por la fosforilación y la condensación subsiguiente, se obtienen productos solubles, después de hidrólisis, en soluciones acuosas de álcalis, se observa que
5 estos productos tienen un buen poder anti-enzimático.

Se termina entonces la reacción diluyendo con agua helada, lo cual destruye el exceso de agente de fosforilación.

El compuesto polímero obtenido figura ahora en la
10 solución acuosa con el clorhidrato de la amina terciaria aplicada. Según las propiedades de las sustancias así preparadas, se pueden purificar de diversas maneras. La más importante de las propiedades que son decisivas para el modo de purificación a adoptar es la estabilidad de los
15 compuestos en solución acuosa.

Puede decirse, respecto a esta estabilidad, en términos generales, que los productos preparados a partir de sustancias primarias con más de dos grupos activos,
20 son, por regla general, más estables que los que provienen de sustancias primarias con dos grupos activos solamente. Esto sucede, particularmente, cuando los dos grupos activos están unidos al mismo núcleo aromático. Parece que hay dos causas de esto: en primer lugar, la estructura molecular es, en el primer caso, más ramificada o re
25 ticulada, y, en segundo lugar, en este mismo caso, la tercera valencia del fósforo no está unida a la parte orgánica tantas veces. Como se sabe, las sustancias del tipo

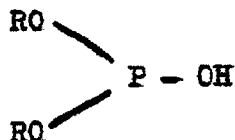
30



283633



se hidrolizan fácilmente para dar



5

resistiendo estas últimas sustancias más a la hidrólisis. Si el compuesto tiene una buena estabilidad, se le puede purificar por una diálisis seguida, si se desea, de una evaporación a sequedad. En ciertos casos, sobre todo cuando se trata de sustancias primarias de varios núcleos, las sustancias polímeras son menos solubles en las soluciones fuertemente ácidas y, por consiguiente, se las puede precipitar y aislar por filtración, y secarlas de una manera fácil.

10

15

En cambio, si las sustancias tienen poca estabilidad en solución acuosa, no siempre se pueden aplicar estos procedimientos, porque el producto de condensación se hidroliza con mucha facilidad. En tal caso, se puede aislar el producto evaporando con precaución hasta sequedad la solución acuosa suministrada por la reacción, sin diluir previamente. Se obtiene entonces generalmente un aceite espeso y viscoso. Triturándolo con ácido clorhídrico diluido, eventualmente saturado de cloruro sódico, y secando, se puede, en algunos casos, recoger así un polvo higroscópico constituido por una sal del compuesto polímero y de la amina terciaria utilizada en la reacción.

20

25

30

En muchos casos, se pueden preparar también compuestos dotados de propiedades satisfactorias desde el punto de vista de la realización de las operaciones, a partir de sustancias primarias que no tengan más que dos

283633



grupos activos. Así, por ejemplo, la fosforilación del p.p'-dihidroxi difenildimetilmetano conduce a un producto polímero que se puede aislar fácilmente de una solución acuosa precipitando mediante un ácido. En otros casos, 5 los productos obtenidos pueden aplicarse bajo la forma en que se recogen y, por tanto, no es de importancia capital aprovechar sus propiedades favorables desde el punto de vista de la preparación.

Si la condensación conduce a un producto que tie- 10 ne un peso molecular demasiado elevado, hay que efectuar una despolimerización suficiente. A este fin, puede ser necesario, después del aislamiento que, en este caso, es siempre muy fácil puesto que el compuesto es insoluble en agua, dejar los productos en reposo con agua y, de prefe- 15 rencia, un catalizador de hidrólisis, por ejemplo un ácido o un álcali, hasta que se haya verificado la hidrólisis. Si se desea, se puede acelerar la hidrólisis haciendo hervir bajo la presión atmosférica, en cuyo caso la reacción raramente excede de unas horas y puede no necesi- 20 tar más que algunos minutos. Excepcionalmente, cuando se obtiene un producto primario muy polimerizado y resistente, se puede operar en autoclave. Durante la hidrólisis, hay que sacar muestras para saber con seguridad cuando se ha obtenido un producto soluble. La despolimerización pue- 25 de realizarse también de otra manera, por ejemplo por calentamiento del producto sólido.

Las propiedades anti-enzimáticas de los productos preparados de acuerdo con el invento dependen principal- 30 mente de su peso molecular. En las líneas que siguen, estas propiedades serán caracterizadas por el número que, a



283633

una cierta concentración, indica a que tasa (porcentaje) los productos inhiben el sistema enzimático ácido hialurónico-hialuronidasa.

5 Los dibujos adjuntos contienen dos diagramas que permiten explicar de modo más completo estas relaciones.

10 En la fig. 1, la curva 1 indica la variación de la relación entre el fósforo mineral y el fósforo total en una solución de poli-fosfato de floroglucina preparada de acuerdo con el invento, cuando se hace hervir esta sustancia con ácido clorhídrico diluido durante el tiempo que se representa en abscisas. Sobre el eje de las ordenadas, los números que figuran a la derecha indican los porcentajes. Se ve que hay 12,6% de fósforo mineral en el producto inicial pero que, por hidrólisis, ésta porción del fósforo aumenta hasta alcanzar 56,3% al cabo de 100 horas de ebullición.

15 Sobre la misma figura, la curva 2 indica la proporción, en porciento, del fósforo orgánico que, después de ebullición con ácido clorhídrico, atraviesa un diafragma de diálisis cuando la relación entre el volumen exterior y el volumen interior corresponde a 4:1. Según esta curva, mientras que hay menos de 10% de fósforo dializable en el producto inicial, pasa ya 44% a través del diafragma al cabo de 25 horas de ebullición en las condiciones expuestas arriba. Así, pues, el peso molecular de una gran parte del producto ha descendido por debajo de un valor de 2.000, aproximadamente, que es necesario para la aptitud a la diálisis.

25 Finalmente, la curva 3 muestra cuanta sustancia se necesita para producir una inhibición a 80%. Esta pro-

30

283633



porción se eleva, para la sustancia primitiva, a 0,5 veces la cantidad de producto inicial: al cabo de 25 horas de ebullición, es de unas 50 veces y, al cabo de 100 horas, de 5.000 a 10.000 veces, por lo menos. De estos ensayos se deduce que los productos con bajo grado de polimerización no ejercen más que un efecto anti-enzimático insignificante.

Como índice de inhibición, se ha utilizado, en los ejemplos que se presentan más adelante, "la inhibición %" calculada por la fórmula

$$\text{Inhibición\%} = \frac{H_2 - H_1}{H_2} \cdot 100$$

donde H_1 designa, para una solución dada de hialuronidasa, la duración de reacción necesaria para reducir a la mitad la viscosidad de una solución determinada de ácido hialurónico conveniente como sustrato, mientras que H_2 designa el tiempo necesario para rebajar a la mitad la viscosidad cuando la hialuronidasa actúa sobre una mezcla de la misma solución de ácido hialurónico a la cual se ha añadido una sustancia con efecto antagonista del de la hialuronidasa. La fig. 2 muestra un ejemplo en el cual las abscisas indican el tiempo en el que la hialuronidasa o una mezcla de hialuronidasa y de la sustancia a ensayar actúa sobre una solución patrón de ácido hialurónico, y las ordenadas, el tiempo de paso a través de un viscosímetro de Ostwald.

La curva 1 muestra la relación entre la duración de reacción y la viscosidad cuando se utiliza hialuronidasa bovina. Se emplea en este caso $0,1 \text{ cm}^3$ de una solución de enzima que contiene dos unidades de reducción de

283633



viscosidad o unidades URV (definidas como correspondiendo a la proporción de enzima que rebaja en la mitad la viscosidad del sustrato en cuestión en 10 minutos). Como sustrato, se utiliza ácido hialurónico producido a partir de cordones umbilicales, según el procedimiento de Jeanlos y Forchielli (Journ. of Biol. Chem. 186, 495, 1950). La solución contiene 0,3% de este ácido hialurónico en una mezcla tampón de Mc.Ilvaine a pH 7. Se mezcla la solución de enzima con 3 cm³ de sustrato y 0,9 cm³ de tampón.

La curva 2 muestra la relación entre la duración de reacción y la viscosidad para una mezcla que contiene además la sustancia cuyo efecto enzimático se va a determinar. Las proporciones de la mezcla son 0,1 cm³ de enzima por 0,7 cm³ de tampón, 0,02 cm³ de una solución acuosa neutra del producto a ensayar y cm³ de sustrato.

Las magnitudes H_1 y H_2 están determinadas por los puntos de intersección con la línea horizontal A cuya ordenada es la semisuma de las duraciones de paso de la solución tampón y del sustrato diluido con el tampón en la proporción de 3:1, respectivamente.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento describiendo la preparación de diversas sustancias.

EJEMPLO I:

Se disuelven 2,5 gr. de floroglucina en 25 cm³ de piridina anhidra y se enfría la solución a -10°. Mientras se está enfriando y agitando, se añade gota a gota una solución de 2 cm³ de oxocloruro de fósforo en 10 cm³ de piridina anhidra. La duración de la adición es de 5 minutos. Una vez terminada esta adición, se deja en reposo la solu

283633



ción en un baño refrigerante hasta que comienza a produ-
cirse un enturbiamiento, lo cual exige generalmente 30 mi-
nutos. Cuando comienza el enturbiamiento, se hidroliza la
mezcla con hielo finamente machacado y se obtiene así una
5 solución prácticamente límpida. Se evapora en vacío esta
solución que contiene polifosfato de floroglucina, lo cual
da un aceite viscoso. Se la disuelve en 100 cm³ de agua y
se añade sobre la misma 40 cm³ de solución normal de clo-
ruro de bario. Se añade a continuación amoníaco concentra-
10 do hasta reacción alcalina. Se produce entonces un preci-
pitado de pequeñas cantidades de fosfato de bario que se
separa por centrifugación. Se mezcla la solución límpida
con un volumen igual de etanol al 95%, como consecuencia
de lo cual se obtiene un precipitado voluminoso constituí-
15 do por sal de bario de polifosfato de floroglucina. Se se-
para por centrifugación y se le lava una vez con etanol
al 50%, otra vez con etanol al 95% y finalmente con éter.
Se seca el producto en vacío sobre anhídrido fosfórico.
Se recogen unos 5 gr. del mismo bajo la forma de un polvo
20 de color ligeramente púrpura. El análisis da 9,18% de P y
31% de Ba. La inhibición (40 δ /4 cm³) es de 70%. Partien-
do de la sal de bario, se puede obtener el polifosfato de
floroglucina añadiendo ácido sulfúrico a una solución a-
cuosa de sal de bario.

25

EJEMPLO 2:

Se disuelven 6,3 gr. de floroglucina en 50 cm³ de
piridina anhidra. Se enfría la solución a -10°. Se añade,
agitando y enfriando, una solución de 10 cm³ de oxiclору-
30 ro de fósforo en 50 cm³ de piridina anhidra. La duración

283333



de adición es de 9 minutos. Al cabo de 8 minutos, la solución comienza a enturbiarse. Después de media hora en baño refrigerante, se ha formado un precipitado relativamente abundante. Al cabo de 4 horas en total en el baño refrigerante, se procede a la hidrólisis con hielo finamente machacado, después de lo cual se deja reposar la mezcla resultante a la temperatura ambiente durante 7 días. Queda relativamente poca materia no disuelta. Se la separa por centrifugación, se la lava con ácido clorhídrico 2 n, con agua y con acetona, y después se seca en un desecador sobre anhídrido fosfórico. Se obtiene una masa rojiza y no homogénea. Se recogen 8,7 gr. Se hace hervir un gr. de esta masa con 100 cm³ de agua. Al cabo de 45 minutos se ha disuelto la sustancia, habiéndose transformado 21% del fósforo orgánico inicial por hidrólisis en fósforo mineral. El producto presenta una inhibición de 34%, calculada para una concentración de 20 $\gamma/4$ cm³.

Se hace hervir 1 gr. de materia de partida con 100 cm³ de ácido clorhídrico 0,1 n, lo cual permite obtener una solución límpida al cabo de 15 minutos. La inhibición, calculada como antes, es de 19%. Se forma 10,6% de fósforo mineral por hidrólisis.

EJEMPLO 3:

Se disuelven 12,6 gr. de floroglucina en 100 cm³ de piridina anhidra. A -15°, se añade, agitando, una solución de 5 cm³ de oxiclورو de fósforo en 30 cm³ de piridina anhidra. La duración de adición es de 4,5 minutos. Se deja reposar la solución en un baño refrigerante durante 3 horas más y luego, a la temperatura ambiente, duran-

283033



5 te 15 horas, en cuyo tiempo se forma un precipitado rela-
tivamente abundante. Se hidroliza la mezcla con hielo fi-
namente machacado, lo que permite obtener una solución lím-
pida. Se la evapora en vacío para obtener un aceite visco-
so. Inhibición ($20 \times / 4 \text{ cm}^3$): 90-95%. Al cabo de 14 días
a la temperatura ambiente ($\text{pH} = 7$), la inhibición ha des-
cendido a 50% aproximadamente. Al cabo de un mes más, a
la temperatura ambiente, la inhibición es todavía de 50%.
10 Por esta hidrólisis no ha habido fósforo mineral liberado,
lo que lleva a pensar que es la tercera valencia del fós-
foro la que ha sido parcialmente hidrolizada. Tratando el
producto en autoclave (120°, 20 minutos) se lleva así la
inhibición a 50%.

15 EJEMPLO 4:

Se disuelven 10,1 gr. de floroglucina en 120 cm^3
de quinoleína. Se enfría la solución a -10° . Se añade go-
ta a gota, agitando y enfriando, una solución de 4 cm^3 de
oxicloruro de fósforo en 20 cm^3 de quinoleína. La dura-
20 ción de adición es de 8 minutos. Al cabo de 10 minutos
más en un baño refrigerante, se eleva la temperatura a
 20° y se mantiene así durante 30 minutos. Se enfría a
 -10° ; luego se añade de una sola vez una solución de 8
 cm^3 de oxocloruro de fósforo en 20 cm^3 de quinoleína. Se
25 aumenta luego progresivamente la temperatura a -5° . Des-
pués de dejar durante 10 minutos en baño refrigerante, se
aumenta la temperatura a 20° . Al cabo de unos 15 minutos,
la solución se vuelve turbia y viscosa. Pasados algunos
minutos más, se procede a la hidrólisis con hielo finamen-
30 te machacado. Se agrega entonces sosa cáustica 2 n hasta

283633



que el pH sea igual a 11 y se agita varias veces la solución con éter. Se elimina el éter de la solución, luego se acidifica fuertemente con ácido clorhídrico 2n. Se obtiene un precipitado fácil de filtrar que se recoge aspirando a la trompa se lava con ácido clorhídrico 0,5n y se seca sobre hidróxido potásico y anhídrido fosfórico. Se recogen 22,1 gr. contenido en fósforo 14,3%. Polvo pardo claro bien soluble en agua. Inhibición ($20 \gamma / 4 \text{ cm}^3$): 98%.

10

EJEMPLO 5:

Se disuelven 100 gr. de floroglucina en 600 cm^3 de piridina anhidra. Se enfría la solución a -12° . Se añade, agitando, una solución de 4 cm^3 de oxiclورو de fósforo en 300 cm^3 de piridina anhidra. La duración de adición es de unos 25 minutos. Hacia el final de la adición, la solución comienza a enturbiarse. Cuando ha terminado la adición se deja el recipiente de reacción en un baño refrigerante agitándole periódicamente. Después de unos 20 minutos, la solución se ha hecho muy viscosa y la temperatura aumenta un poco. Se mantiene entonces la mezcla de reacción durante dos horas a la temperatura ambiente: se solidifica en forma de una torta dura. Se procede entonces a la hidrólisis con hielo finemente machacado. Al 25 cabo de unos dos días, la mezcla se asemeja a una papilla que contiene grumos duros. Se rompen estos grumos en un mortero, después se filtra la mezcla y se la lava varias veces con agua. Se mezcla a continuación el precipitado con un litro de ácido clorhídrico 2n, se le filtra y se 30 le lava cuidadosamente con agua hasta que el pH del fil-

283633



trado sea aproximadamente 5. Finalmente, se lava el precipitado con 3-4 litros de acetona. Se seca la sustancia blanca obtenida, a 105°, y se la pulveriza para obtener un polvo rosado e higroscópico. Se recogen 160-180 gr. de producto. Análisis: humedad, 1-3%; piridina, 22-24% (calculado sobre una muestra secada); fósforo, 17,5-18,5% (calculado sobre una muestra privada de humedad y de piridina). Como se desprende de lo que precede, el producto es insoluble en agua a valores de pH ácidos y alcalinos. Además, es insoluble en los disolventes orgánicos. Este producto está formado, pues, por polifosfato de floroglucina de peso molecular muy elevado.

Sin embargo, se puede poner el producto en forma soluble por despolimerización parcial que se puede realizar de diferentes maneras. Se obtienen buenos resultados hirviendo la sustancia con un ácido mineral diluido de la siguiente manera:

Se mezclan 140 gr. de polifosfato de floroglucina muy polimerizado con 4 litros de ácido clorhídrico 0,1 n. Se deja la mezcla en reposo durante la noche. Al día siguiente se hierve la mezcla hasta que se obtiene una solución límpida, lo cual lleva de 3 a 4 horas. Después de enfriar, se añade sosa cáustica 5n hasta que el pH sea de 7,5 a 8, después de lo cual se evapora la solución en vacío a 2 litros a lo sumo. Esta solución tiene entonces una coloración pardo clara. La solución así obtenida está prácticamente exenta de piridina. Aproximadamente el 15% del contenido total en fosfato está constituido por fósforo mineral. Si se dializa la solución y se evapora en vacío a 50° y pulverizar, se transforma en un polvo parduz-

283633



co particularmente higroscópico formado por la sal de sodio del polifosfato de floroglucina parcialmente despolimerizado. Inhibición (20 γ / 4 cm³): 95-100%.

EJEMPLO 6:

5

10

15

20

25

30

Se disuelven 5 gr. de floroglucina en una mezcla de 2 litros de acetona seca y de 2 litros de cloroformo seco. Se enfría la solución a 10°, luego se añaden 400 cm³ de oxícloruro de fósforo. Se añaden 1400 cm³ de piridina anhidra agitando y enfriando continuamente, de la manera siguiente. Durante unos 20 minutos, se añaden 400 cm³ manteniendo la temperatura aproximadamente a unos 0°. Después de ésto, la solución comienza a enturbiarse. Se agregan entonces los 1000 cm³ de piridina restantes, de una sola vez. La temperatura sube a unos 25°. Después de unos 10 minutos, la solución se ha hecho viscosa por la precipitación que se ha producido. Se continúa la agitación hasta que la temperatura ha descendido a -5°, lo cual exige 15 minutos todavía. Se deja reposar la mezcla durante media hora agitándola, luego se la deja a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se escurre bien el precipitado a la trompa, se le lava con acetona y se le pone en suspensión en agua. Al cabo de 24 horas, se filtra el precipitado, se le lava con acetona y se le seca a 60-70°. Se recogen 1,6 kg. Análisis: humedad, 6,4%; piridina, 25,0% (calculado sobre una muestra seca); cloro, 3,9% (calculado sobre una muestra seca); fósforo, 18,8% (calculado de la misma manera). Este producto tiene un peso molecular elevado y es insoluble, lo mismo que el producto de acuerdo con el ejemplo 5. Lo mismo que este últi

283633



mo, se le puede transformar por despolimerización parcial en un producto soluble dotado de propiedades anti-enzimáticas.

5 Se hierven 35 gr. del producto con 800 cm³ de ácido clorhídrico 0,1n. Al cabo de unas 3 horas aproximadamente de ebullición, se obtiene una solución límpida amarillo claro. Una cantidad de solución correspondiente a una cantidad de materia de partida de 0,5 g/4 cm³ da una inhibición de 80%. Partiendo de la solución, se puede purificar la sustancia por diálisis seguida de evaporación. 10 En este caso, se obtiene un polvo higroscópico.

Se puede efectuar igualmente la despolimerización calentando la sustancia durante un tiempo bastante largo a temperatura elevada. Si, por ejemplo, se coloca 15 la sustancia en un recipiente de calentamiento a 160°, se concreta poco a poco y, al cabo de 4 horas, se obtiene un baño de fusión rojo que, al enfriar, se solidifica en una masa frágil. Se le añade agua, lo cual conduce a una disolución total al cabo de unas 75 horas a la temperatura ambiente. 20 La solución pardo amarilla presenta una inhibición de 70% (20 g/4 cm³). El 95% del fósforo total está ligado en forma orgánica.

EJEMPLO 7:

25 Se disuelven 2,6 gr. de floroglucina en 20 cm³ de piridina anhidra. Se enfría la solución a 10°, luego se añade gota a gota una solución de 2,2 cm³ de cloruro de tiosfosforilo en 10 cm³ de piridina anhidra, enfriando y agitando. La duración de adición es de 2 minutos. La solución 30 toma poco a poco un color rojo. Al cabo de 1 1/2 hora

283633



5 todavía en el baño refrigerante, la solución comienza a enturbiarse y, pasadas 15 horas más, se ha formado un precipitado bastante abundante, tomando la solución el aspecto de un gel. Se procede entonces a la hidrólisis con hielo finamente machacado y, al cabo de 24 horas, se obtiene una solución relativamente límpida. Evaporando esta solución en vacío, se obtiene un aceite rojo. Inhibición ($20 \gamma / 4 \text{ cm}^3$): 100%.

10 EJEMPLO 8:

15 Se disuelven 2,2 gr. de hidroquinona en 20 cm^3 de piridina anhidra. Se enfría la solución a -10° . Se añade una solución de $0,95 \text{ cm}^3$ de oxiclورو de fósforo en 10 cm^3 de piridina anhidra, enfriando y agitando. La duración de la adición es de 2,5 minutos. Después de 1 hora en el baño refrigerante, se deja reposar la mezcla durante 15 horas a la temperatura ambiente. La solución permanece límpida. Se procede entonces a la hidrólisis con hielo finamente machacado. Se obtiene una solución límpida que se evapora en vacío para obtener un aceite amarillo claro. Se agita éste con ácido clorhídrico 2n, lo cual da una masa viscosa semi-sólida que se seca en vacío sobre anhídrido fosfórico e hidróxido de potasio. Inhibición: ($20 \gamma / 4 \text{ cm}^3$): 43%. Después de una semana en solución acuosa a la temperatura ambiente, la inhibición baja a 0, lo que demuestra que el polifosfato de hidroquinona así obtenido es totalmente inestable.

25 EJEMPLO 9:

30 Se disuelven 22 gr. de hidroquinona en 125 cm^3 de

283633



piridina anhidra y, a -50° , se añade una solución de $12,5 \text{ cm}^3$ de oxocloruro de fósforo en 50 cm^3 de piridina anhidra. La adición dura 11 minutos. Se deja la mezcla en el baño refrigerante y, al cabo de $1 \frac{1}{2}$ hora, tiene la consistencia de un gel. Se deja entonces la mezcla a la temperatura ambiente durante 15 horas, lo cual no origina ninguna modificación. Se procede entonces a la hidrólisis con hielo finamente machacado y el precipitado se disuelve lentamente. Al cabo de 48 horas, se obtiene una solución límpida que se evapora en vacío. Resulta un aceite amarillo, que se agita con ácido clorhídrico $2n$, lo cual da una masa espesa semi-sólida que se lava con agua, con lo cual se hace todavía más sólida y adquiere un color brillante. Se seca sobre anhídrido fosfórico e hidróxido de potasio. Se recogen 29 gr. Análisis: humedad 21,7% (a 60° en vacío); fósforo orgánico, 12,1% (calculado sobre una muestra seca); cloro, 0,9% y piridina, 14,1% (calculados sobre muestras secas). La sustancia es soluble en una solución de bicarbonato sódico en la cual se puede precipitar por medio de ácido clorhídrico diluido. Inhibición ($20 \frac{8}{4} \text{ cm}^3$): 97%. Después de una semana en solución acuosa a la temperatura ambiente, la inhibición descendió a 38%. No se forma nada de fósforo orgánico. Por tratamiento en autoclave (120° , 20 minutos) la inhibición baja a 15%, aproximadamente. No se forma nada de fósforo orgánico.

EJEMPLO 10:

Se disuelven 2,2 gr. de hidroquinona en 20 cm^3 de piridina anhidra. Se enfría la solución a -10° , luego se

283633



añade una solución de $1,9 \text{ cm}^3$ de oxícloruro de fósforo en 10 cm^3 de piridina anhidra, enfriando y agitando. La adición dura 2,5 minutos. Se deja reposar la mezcla en el baño refrigerante durante 1 hora, luego se la mantiene a la temperatura ambiente durante 15 horas, después de lo cual se solidifica en una masa análoga a un gel. Se la hidroliza entonces con hielo finamente machacado, disolviéndose el precipitado poco a poco. Al cabo de 24 horas, se obtiene una solución límpida e incolora que se evapora en vacío, para obtener un aceite amarillo claro. Se trata éste agitándole con ácido clorhídrico $2n$ y se obtiene un aceite viscoso incoloro que se seca sobre anhídrido fosfórico e hidróxido de potasio, lo cual da un polvo frágil e higroscópico. Inhibición ($20 \text{ } \gamma / 4 \text{ cm}^3$): 74%. Al cabo de 10 días en solución acuosa a la temperatura ambiente, la inhibición ha descendido a 68%.

EJEMPLO 11:

Se disuelven 2,2 gr. de hidroquinona en 20 cm^3 de piridina anhidra. Se enfría la solución a -10° , luego se añade una solución de $2,7 \text{ cm}^3$ de oxícloruro de fósforo en 10 cm^3 de piridina anhidra, enfriando y agitando. La adición dura 3,5 minutos. La solución comienza a enturbiarse durante la adición. Después de esta adición, se deja reposar la mezcla todavía 2 horas en el baño refrigerante, luego se la mantiene a la temperatura ambiente durante 12 horas. Se hidroliza entonces con hielo finamente machacado y se obtiene una solución límpida. Se trata ésta como se ha descrito en el ejemplo 10 siendo los resultados iguales. Inhibición ($20 \text{ } \gamma / 4 \text{ cm}^3$): 20%. Un aumento de la

283633



cantidad de oxiclорuro de fósforo da una inhibición inferior. Las condiciones de polimerización son menos convenientes.

EJEMPLO 12:

5

Se disuelven 2,2 gr. de resorcina en 20 cm³ de piridina anhidra. Se enfría la solución a -10°. Se añade una solución de 1,25 cm³ de oxiclорuro de fósforo en 10 cm³ de piridina, enfriando y agitando. La adición dura 1/2 minuto. Se deja reposar la mezcla durante 2 horas en un baño refrigerante y luego durante 15 horas a la temperatura ambiente. Se la hidroliza entonces con hielo finamente machacado obteniéndose una solución límpida. Se determina la inhibición directamente en la solución y sobre una cantidad correspondiente a 20 cm³ de materia de partida. Inhibición (20 γ / 4 cm³): 100%. En solución acuosa, al cabo de 3 días: 74%; al cabo de 7 días: 10%.

10

15

EJEMPLO 13:

20

Idéntico al ejemplo 12, pero la duración de adición es de 3 minutos. Inhibición correspondiente 100, 75, 38%.

EJEMPLO 14:

25

Idéntico al ejemplo 12. Duración de la adición 7 minutos. Inhibición correspondiente 100, 88, 86%. Al cabo de 5 días más, la inhibición baja a 30%. De éstos ejemplos resulta que en este caso conviene una adición lenta.

EJEMPLO 15:

30

Se disuelven 2,2 gr. de resorcina en 20 cm³ de pi

283633



5
10
15

ridina anhidra. Se enfría la solución a -10° , luego se le añade la mitad de una solución de $1,25 \text{ cm}^3$ de oxiclорuro de fósforo en piridina anhidra, enfriando y agitando. La adición dura 2,5 minutos. Se deja reposar la mezcla en un baño refrigerante durante 20 minutos y después se le añade el resto del oxiclорuro de fósforo durante 2,5 minutos. Se deja entonces reposar la mezcla durante 2 horas al baño refrigerante y luego durante 15 horas a la temperatura ambiente. Se la hidroliza después con hielo finamente machacado. Se evapora la solución en vacío, lo cual da un aceite viscoso que se agita primero con ácido clorhídrico $2n$, luego con agua, obteniéndose así un aceite blanco viscoso que, después de secar, da un polvo higroscópico. Inhibición ($20 \text{ } \gamma / 4 \text{ cm}^3$): 88%. La solución acuosa no es estable. Se recogen 3,5 gr.

EJEMPLO 16:

20
25
30

Se añade gota a gota un tercio de una solución de 2,2 gr. de resorcina en 30 cm^3 de piridina anhidra, sobre una solución de $1,25 \text{ cm}^3$ de oxiclорuro de fósforo en 10 cm^3 de piridina (enfriada a -10°), enfriando y agitando. La adición dura 10 minutos. Se deja reposar la mezcla en un baño refrigerante durante 7 minutos y luego se añade gota a gota durante 2 minutos, otro tercio de la solución de resorcina. Después de 13 minutos todavía en el baño refrigerante, se añade el tercio restante de la solución de resorcina, durante dos minutos. Se deja reposar la mezcla durante 2 horas más en el baño refrigerante y luego durante 15 horas a la temperatura ambiente. Se la hidroliza entonces con hielo finamente machacado, lo cual da una solu

283633



ción límpida. Se puede aislar el polifosfato de resorcina de esta solución según el ejemplo 15. Inhibición (20 γ / 4 cm^3): 91%. Después de 5 días en solución acuosa a la temperatura ambiente, la inhibición ha descendido a 30%.

5

EJEMPLO 17:

Se disuelven 2,2 gr. de resorcina en 20 cm^3 de piridina anhidra. Se enfría la solución a -15° y después se añade una solución de 1,25 cm^3 de oxicloloruro de fósforo en 10 cm^3 de piridina anhidra, enfriando y agitando. La adición dura 7 minutos. Se deja reposar la mezcla en el baño refrigerante. Después de 3 minutos, se hace una toma de 1 cm^3 que se hidroliza y se diluye a una concentración correspondiente a 20 γ / 4 cm^3 para el ensayo. Inhibición: 0. Lo mismo sucede para una dilución correspondiente a 200 γ / 4 cm^3 . Después de 2 horas en el baño refrigerante (temperatura -11°) de una manera correspondiente, la inhibición es de 43%. Después de 24 horas en solución acuosa, la inhibición baja a 10%. Después de 2 1/2 horas todavía en el baño refrigerante (0°), la inhibición es de 43%. Después de 24 horas en solución acuosa, la inhibición ha subido a 91% y, después de 2 días más, ha vuelto a bajar a 15%. Se mantiene el resto de la mezcla a la temperatura ambiente durante 15 horas. Adquiere una consistencia análoga a la de una jalea. Se la hidroliza a continuación con hielo finamente machacado. De la misma manera, se obtiene una inhibición de 100% y una inhibición de 37% para 4 γ / 4 cm^3 . Después de 3 días en solución acuosa, la inhibición (20 γ / 4 cm^3) ha descendido a 33%.

15

20

25



283633¹

EJEMPLO 18:

Se disuelven 2,2 gr. de resorcina en 20 cm³ de pi-
 ridina anhidra. Se enfría la solución a -10° y luego se
 añade una solución de 3 cm³ de bicloruro de fenilfosfori-
 lo en 10 cm³ de piridina anhidra, durante 3 minutos, en-
 friando y agitando. Se deja reposar la mezcla durante 2
 horas en el baño refrigerante y luego durante 15 horas a
 la temperatura ambiente. Se la hidroliza entonces con hie-
 lo finamente machacado, lo cual da una solución límpida.
 Por evaporación en vacío, se obtiene el producto en forma
 de un aceite viscoso. Inhibición (20 γ/ 4 cm³): 30%.

EJEMPLO 19:

Se disuelven 2,2 gr. de resorcina en 20 cm³ de pi-
 ridina anhidra. Se enfría la solución a -14° y luego se
 añade una solución de 1,4 cm³ de cloruro de tiofosforilo
 en 10 cm³ de piridina anhidra, en 8 minutos, enfriando y
 agitando. Se deja reposar la mezcla durante 2 horas en el
 baño refrigerante y luego durante 15 horas a la temperatu-
 ra ambiente. Se la hidroliza entonces con hielo finamente
 machacado y se obtiene una solución límpida. Por evapora-
 ción de esta última, se obtiene el producto en forma de
 un aceite amarillo y fluido. Se lava este aceite con ácido
 clorhídrico 2*N* y con agua, y luego se seca en el deseca-
 dor sobre anhídrido fosfórico e hidroxido potásico obte-
 niéndose 2,5 gr. de una masa amarillo claro casi sólida.
 Inhibición (20 γ/ 4 cm³): 80%. Después de 4 días en so-
 lución acuosa a la temperatura ambiente, la inhibición ha
 descendido a 43%.

EJEMPLO 20:

283633



5 Se disuelve 1,1 gr. de hidroquinona y 1,3 gr. de floroglucina en 20 cm³ de piridina anhidra. A -10°, se añade una solución de 1,65 cm³ de oxiclорuro de fósforo en 10 cm³ de piridina agitando. La adición dura 2 minutos.

Al cabo de 20 minutos, comienza a formarse un precipitado y, después de hora y media, la solución está llena de precipitado. Se deja entonces la mezcla durante 15 horas a la temperatura ambiente y luego se la hidroliza con hielo

10 finamente machacado. Después de un reposo de 72 horas, a la temperatura ambiente, se obtiene una solución límpida. Por evaporación de esta solución después de diálisis, se obtiene el copolímero en forma de un aceite viscoso. Inhibición (20 γ / 4 cm³): 100%. Después de 10 días en solución acuosa, la inhibición no ha cambiado. Tampoco se observa ninguna disminución en el autoclave (120°, 20 minutos).

15

EJEMPLO 21:

20 Se disuelve 1,1 gr. de pirocatequina en 15 cm³ de piridina anhidra. Se enfría la solución a -15° y luego se añade una solución de 0,65 cm³ de oxiclорuro de fósforo en 5 cm³ de piridina anhidra, enfriando y agitando. Se deja reposar la mezcla durante 2 horas en el baño refrigerante

25 y luego durante 15 horas a la temperatura ambiente y se la hidroliza, lo cual da una solución límpida. Inhibición (200 γ / 4 cm³): 0. Modificando esta experiencia de diversas maneras, se obtiene el mismo resultado, según era de esperar.

283633



1963

EJEMPLO 22:

Se disuelve 1,1 gr. de p-fenilendiamina en 20 cm³ de dioxano. Se añaden 15 cm³ de dimetilanilina a la solución. Se enfría ésta a -10° y luego se le añade, agitando y enfriando continuamente, una solución de 0,65 cm³ de oxícloruro de fósforo en 10 cm³ de dimetilanilina. La adición dura 3 minutos. La solución se enturbia inmediatamente. Después de 2 minutos todavía en el baño refrigerante, se la hidroliza con hielo finamente machacado. Se evapora la solución obtenida en vacío resultando un aceite parduzco. Inhibición (20 γ / 4 cm³): 20%.

EJEMPLO 23:

Se disuelve 1,1 gr. de p-fenilendiamina en 5 cm³ de quinoleína. Se enfría la solución a -15° y luego se añade una solución de 0,65 cm³ de oxícloruro de fósforo en 10 cm³ de quinoleína, agitando. La adición dura 3 minutos. Después de $\frac{1}{2}$ hora todavía en el baño refrigerante, se forma un precipitado. Se hidroliza entonces la mezcla con hielo finamente machacado. Se añade a la mezcla hidróxido de sodio $2n$ hasta que el pH sea de 10 a 11 y luego se agita la mezcla varias veces con una mezcla de éter y acetona (3:1). Se obtiene un aceite pardo por evaporación de la solución acuosa. Inhibición (20 γ / 4 cm³): 56%.

EJEMPLO 24:

Se disuelve 1,1 gr. de p-aminofenol en 15 cm³ de piridina anhidra. Se añade una solución de 0,65 cm³ de oxícloruro de fósforo en 5 cm³ de piridina anhidra, agitando. La adición dura 2 minutos. Se deja reposar la mez-

283633



5 cla en el baño refrigerante durante 2 horas, y luego a la temperatura ambiente durante 15 horas. Se forma un precipitado. Se hidroliza entonces la mezcla con hielo finamente machacado. Después de 96 horas, se obtiene una solución límpida. Por evaporación de esta solución, se obtiene un polifosfato de p-aminofenilo que es un aceite viscoso pardo claro. Inhibición ($20 \gamma / 4 \text{ cm}^3$): 75%.

EJEMPLO 25:

10 Se disuelve 1,1 gr. de m-aminofenol en 15 cm^3 de piridina anhidra. Se añade gota a gota, a -10° y agitando, una solución de $0,65 \text{ cm}^3$ de oxiclورو de fósforo en 10 cm^3 de piridina anhidra. Se deja reposar la mezcla en un baño refrigerante durante 2 horas y luego durante 15 ho-
15 ras a la temperatura del local, con lo cual se origina un precipitado. Se la hidroliza entonces con hielo finamente machacado. Después de 96 horas a la temperatura ambiente, la disolución es completa. Se evapora la solución en vacío obteniéndose un aceite pardo oscuro. Inhibición ($20 \gamma / 4 \text{ cm}^3$): 37%.
20

EJEMPLO 26:

25 Se disuelven 2,2 gr. de o-aminofenol en 20 cm^3 de piridina anhidra. Se añade gota a gota, a -10° , agitando, una solución de $1,25 \text{ cm}^3$ de oxiclورو de fósforo en 10 cm^3 de piridina anhidra. Se deja reposar la mezcla durante 2 horas en el baño refrigerante y luego durante 15 horas a la temperatura ambiente, lo cual da un precipitado abundante. Por hidrólisis con hielo finamente machacado,
30 se obtiene una solución límpida. La sustancia que se reco

283633

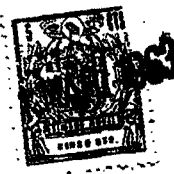


de piridina anhidra. A -10° , se añade, gota a gota y agitando, una solución de $1,3 \text{ cm}^3$ de oxiclóruo de fósforo en 10 cm^3 de piridina anhidra. La adición dura 3,5 minutos. Después de 5 minutos más en el baño refrigerante, la solución comienza a enturbiarse. Después de 1/2 hora adicional se hidroliza la mezcla con hielo finemente machacado obteniéndose una solución límpida. Se evapora esta solución en vacío para obtener un aceite viscoso amarillo claro. Se le agita con 25 cm^3 de ácido clorhídrico $2n$ saturado de sal común, lo cual da una masa viscosa blanda que se disuelve en una solución saturada de bicarbonato sódico. Se vierte la solución en 25 cm^3 de ácido clorhídrico $2n$ agitando, con lo cual precipita un polvo blanco. Se recoge escurriendo a la trompa y se seca sobre anhídrido fosfórico e hidróxido potásico. Se recogen 3,0 gr. Inhibición. (20 $\gamma/4 \text{ cm}^3$): 78%.

EJEMPLO 30:

Se disuelve 1,5 gr. de orcinol (conteniendo una molécula de agua de cristalización) en 15 cm^3 de piridina anhidra. Se añade gota a gota, a -10° , una solución de $1,0 \text{ cm}^3$ de oxiclóruo de fósforo en 5 cm^3 de piridina anhidra. La adición dura 2,5 minutos. Se mantiene la mezcla en un baño refrigerante durante 2 horas y luego, durante 15 horas, a la temperatura ambiente y después se hidroliza. Se obtiene así una solución límpida que da un aceite por evaporación. Inhibición (200 $\gamma/4 \text{ cm}^3$): 53%. Si no se utilizan más que $0,65 \text{ cm}^3$ de oxiclóruo de fósforo en lugar de $1,0 \text{ cm}^3$, se obtiene un producto que no presenta inhibición.

283633



EJEMPLO 31:

5 Se disuelve 1,25 gr. de orcinol anhidro en 15 cm³ de piridina anhidra. A -10°, se añade gota a gota una solución de 0,65 cm³ de oxiclорuro de fósforo en 5 cm³ de piridina anhidra. La adición dura 2,5 minutos. Se mantiene la mezcla durante 2 horas en un baño refrigerante y después, durante 15 horas, a la temperatura ambiente, y se hidroliza. Se obtiene así una solución límpida que da un aceite por evaporación. Inhibición (20 γ / 4 cm³): 77%.

10

EJEMPLO 32:

15 Se disuelven 1,95 gr. de hexil-resorcina en 20 cm³ de piridina anhidra. A -10°, se añade, agitando, una solución de 0,65 cm³ de oxiclорuro de fósforo en 10 cm³ de piridina anhidra. La adición dura 1,5 minutos. Se mantiene la mezcla en un baño refrigerante durante 2 horas y, a la temperatura ambiente, durante 15 horas y luego se hidroliza con hielo finamente machacado. Se obtiene así una solución límpida. Una muestra de esta solución acusa una inhibición de 100%, con una cantidad de materia de partida correspondiente a 40 γ / 4 cm³. Se evapora la solución en vacío y se obtiene un aceite viscoso incoloro. Se disuelve este aceite en una mezcla de 25 cm³ de acetona y 40 cm³ de hidróxido sódico 2*n*. La solución se vuelve roja. 25 Se acidifica entonces con 60 cm³ de ácido clorhídrico 2*n* y la solución se enturbia como consecuencia de la precipitación de gotitas de aceite. Agitando con éter, este aceite, que es un polifosfato de hexil-resorcina, pasa a la capa etérea. Se agita la solución etérea con una solución saturada de sal común, luego se evapora en vacío pa- 30

283633



ra obtener un aceite viscoso que se seca en vacío sobre anhídrido fosfórico e hidróxido potásico. Se recogen 2 gr. de una masa viscosa de la que se disuelven 1,6 gr. en una mezcla de 30 cm³. de solución normal de hidróxido sódico y 50 cm³ de acetona y luego se diluye la solución con agua hasta 100 cm³. Se diluye 1 cm³ de la solución así obtenida hasta 100 cm³ con agua y se procede al ensayo. Inhibición (30 γ / 4 cm³): 90%. Después de 7 días en solución acuosa a la temperatura ambiente, la inhibición no ha cambiado. Se dializa la solución inicial en contra de agua corriente. Al cabo de 5 días de diálisis, no se ha eliminado ninguna cantidad de sustancia activa.

EJEMPLO 33:

Se disuelven 1,15 gr. de ácido resorcina 4-sulfónico en 25 cm³ de piridina anhidra. Se enfría a -10° la solución que está un poco turbia, y luego se le añade gota a gota, agitando, una solución de 0,4 cm³ de oxiclورو de fósforo en 5 cm³ de piridina anhidra. La adición dura 1,5 minutos. Se mantiene la solución durante 2 horas en un baño refrigerante y durante 15 horas a la temperatura ambiente, con lo cual se forma un débil precipitado. Se hidroliza a continuación con hielo finamente machacado. Se obtiene una solución límpida que da un aceite pardo claro por evaporación en vacío. Inhibición (200 γ / 4 cm³): 49%.

EJEMPLO 34:

Se disuelven 0,8 gr. de 4-nitro-resorcina en 15 cm³ de piridina anhidra. A -10°, se añade gota a gota y

283633



5 agitando una solución de 0,35 cm³ de oxiclورو de fósforo en 5 cm³ de piridina anhidra. La adición dura 2 minutos. Después de 2 horas en baño refrigerante y 15 horas a la temperatura ambiente, se ha formado una masa pardo oscura gelatinosa. Se la hidroliza con hielo finamente machacado obteniéndose una solución límpida que da un aceite pardo oscuro por evaporación en vacío. Inhibición (200
8/4 cm³): 100%.

10 EJEMPLO 35:

15 Se disuelven 1,55 gr. de 2-nitro-resorcina en 20 cm³ de piridina anhidra. Se enfría la solución a -10° y después se le añade gota a gota, agitando, una solución de 0,65 cm³ de oxiclورو de fósforo en 10 cm³ de piridina anhidra. La adición dura 3 minutos. Al cabo de un minuto comienza a formarse un precipitado. El color de la solución que, al principio es amarillo, se oscurece poco a poco. Al final de la adición se ha formado un precipitado denso. Se mantiene entonces la mezcla durante 2 horas en
20 un baño refrigerante y se solidifica totalmente en una masa semi-sólida. Después de un reposo durante 15 horas a la temperatura ambiente, se hidroliza esta masa con hielo finamente machacado. Se obtiene una solución límpida. Ensayando la solución, se obtiene una inhibición de 100% con
25 una cantidad de materia prima correspondiente a 20 8/4 cm³. Se evapora la solución en vacío obteniéndose un aceite viscoso rojo oscuro. Se disuelve este aceite en 20 cm³ de una solución saturada de bicarbonato sódico. Después de haber eliminado por filtración pequeñas cantidades de sustancias no disueltas, se vierte la solución en 20 cm³ de
30

283633



ácido clorhídrico 2n saturado de sal ordinaria. Se forma entonces un precipitado oscuro y viscoso. Se le tritura con éter anhidro y se le seca en vacío sobre anhídrido fosfórico e hidróxido potásico. Se recogen 1,85 gr. de un polvo pardo oscuro. Se disuelve 1 gr. de este polvo en 50 cm^3 de una solución saturada de bicarbonato sódico y se diluye con agua hasta 100 cm^3 . Inhibición (20 γ / 4 cm^3): 95%. Después de 7 días en solución acuosa a la temperatura ambiente, la inhibición no ha cambiado. Se dializa la solución inicial contra agua corriente; al cabo de unos días de diálisis, no se ha eliminado ninguna sustancia activa.

EJEMPLO 36:

Se disuelven 0,32 gr. de 4.6-dibromo 2-nitro-resorcina en 15 cm^3 de piridina anhidra obteniéndose una solución límpida. Se la enfría a -10° y luego se le añade gota a gota, agitando, una solución de 0,07 cm^3 de oxiclورو de fósforo en 5 cm^3 de piridina anhidra. La adición dura un minuto. El color de la solución se oscurece poco a poco. Después de 2 horas en un baño refrigerante, la solución es casi negra. Al cabo de 15 horas más a la temperatura ambiente se la hidroliza con hielo finemente machacado, lo cual da una solución límpida. Por evaporación en vacío se obtiene un aceite oscuro. Inhibición (5 γ / 4 cm^3): 100%.

EJEMPLO 37:

Se disuelven 1,3 gr. de pirogalol en 15 cm^3 de piridina anhidra. A -10° , se añade gota a gota, agitando,

283633



5 una solución de 1 cm³ de oxiclورو de fósforo en 5 cm³
de piridina anhidra. La adición dura 1,5 minutos. Inmedia-
tamente después de terminada la adición, la solución co-
mienza a enturbiarse. Al cabo de 2 horas en el baño refri-
gerante, se ha formado un precipitado en el fondo del re-
cipiente. Después de 15 horas de reposo a la temperatura
ambiente, se hidroliza la mezcla con hielo finamente ma-
chacado obteniéndose una solución límpida. Evaporando es-
ta última, se obtiene un aceite como anteriormente. Inhi-
bición 200 Y/ 4 cm³: 100%. Después de 3 días en solución
acuosa a la temperatura ambiente, la inhibición ha descen-
dido a 25%.

EJEMPLO 38:

15 Se disuelven 1,25 gr. de floramina en 15 cm³ de
piridina anhidra. A -108, se añade gota a gota, agitando,
una solución de 1,0 cm³ de oxiclورو de fósforo en 10
cm³ de piridina anhidra. La adición dura 3 minutos. Des-
pués de 25 minutos más en el baño refrigerante, la solu-
ción se vuelve turbia y, al cabo de 1 1/2 hora, se ha for-
20 mado un precipitado abundante. Se hidroliza entonces con
hielo finamente machacado y, después de 96 horas a la tem-
peratura ambiente, la disolución es completa. La solución
tiene un color muy oscuro. Se la evapora en vacío obte-
niéndose un aceite viscoso y oscuro. Se tritura este acei-
25 te con 10 cm³ de ácido clorhídrico saturado de sal ordina-
ria y luego se disuelve el residuo en 15 cm³ de una solu-
ción saturada de bicarbonato sódico, se filtra la solu-
ción resultante y se la vierte en 8 cm³ de ácido clorhí-
30 drico 2n saturado de sal ordinaria. Se obtiene un polvo

283633



gris que se seca sobre anhídrido fosfórico e hidróxido po-
tásico. Inhibición 2 γ / 4 cm³: 73%.

EJEMPLO 39:

5 Se disuelven 2,5 gr. de fluoracetofenona en 20
cm³ de piridina anhidra. A -10^o, se añade, gota a gota,
agitando, una solución de 1,35 cm³ de oxiclورو de fósfo-
ro en 5 cm³ de piridina anhidra. La adición dura 5 minu-
tos. En cuanto comienza la adición, se produce una reac-
10 ción enérgica. Después de una hora en un baño refrigera-
nte, todo el conjunto se ha solidificado en una masa semi-
sólida. Después de media hora más a la temperatura ambien-
te, se hidroliza la mezcla con hielo finamente machacado.
Por evaporación en vacío de esta solución, se obtiene un
15 aceite como anteriormente. Inhibición 20 γ / 4 cm³: 60%.

EJEMPLO 40:

Se disuelven 1,3 gr. de aldehído de fluoroglucina
(anhídrido) en 150 cm³ de piridina anhidra. A -10^o, se aña-
20 de gota a gota una solución de 0,8 cm³ de oxiclورو de
fósforo en 8 cm³ de fósforo anhidro. La adición dura 4 mi-
nutos. Inmediatamente después de la adición, la solución
se enturbia. Se la mantiene todavía durante media hora en
baño refrigerante y luego se hidroliza con hielo finamen-
25 te machacado. Después de 24 horas a la temperatura ambien-
te, se ha disuelto todo. Se evapora la solución en vacío,
con lo que resulta un aceite viscoso que es bastante solu-
ble en agua. Inhibición 200 γ / 4 cm³: 82%.

EJEMPLO 41:

30 Se disuelven 1,7 gr. de ácido gálico (anhídrido) en

283633¹



100 cm³ de piridina anhidra. A -15°, se añade gota a gota, agitando, una solución de 1 cm³ de oxiclورو de fósforo en 10 cm³ de piridina anhidra. La adición dura 8 minutos. Cuando se ha añadido todo, la solución se enturbia. Al ca
5 bo de 15 minutos en un baño refrigerante, se ha formado un precipitado abundante que espesa la solución. Después de 5 horas más en el baño refrigerante, se hidroliza la mezcla con hielo finamente machacado. Después de 24 horas a la temperatura ambiente, se forma una solución límpida.
10 Evaporándola en vacío, se obtiene un aceite viscoso pardo-amarillo. Este aceite es poco soluble en agua y en ácido clorhídrico diluido; es muy soluble en una solución de bicarbonato sódico. Inhibición (30 Y/ 4 cm³): 75%. Después de 5 días en solución acuosa a la temperatura ambien
15 te, la inhibición ha bajado a 45%.

EJEMPLO 42:

Se disuelven 2,1 gr. de quinizarina en 150 cm³ de piridina anhidra. Se enfría la solución a -15° y luego se
20 añade gota a gota, agitando, una solución de 1,5 cm³ de oxiclورو de fósforo en 10 cm³ de piridina anhidra. La adición dura 2 minutos. Se mantiene la mezcla en un baño refrigerante durante 5 horas, después de lo cual se hidro
25 liza la solución de color oscuro con hielo finamente machacado. Después de 24 horas a la temperatura ambiente, se obtiene una solución casi límpida. Por evaporación en vacío, resulta un aceite rojo oscuro poco soluble en una so
30 lución de bicarbonato sódico pero muy soluble en hidróxido sódico, cambiando la coloración a violeta oscuro. Inhi
bición. (40 Y/ 4 cm³): 82%.



283633

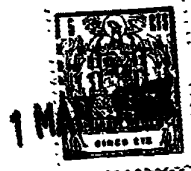
EJEMPLO 43:

Se disuelven 2,32 gr. de bis-(2.4-dihidroxifenil)-metano en 20 cm³ de piridina anhidra. Se enfría la solución a -13° y luego se añade una solución de 1,24 cm³ de oxiclорuro de fósforo en 5 cm³ de piridina anhidra, agitando y enfriando continuamente. La adición dura 4 minutos. Se produce una reacción enérgica. Al cabo de 2 minutos, la solución se enturbia para clarificarse nuevamente cuando se ha añadido el total. Se mantiene la solución durante 2 horas todavía en el baño refrigerante. Al cabo de este tiempo, la solución se ha vuelto turbia y viscosa. Se la hidroliza entonces con hielo finamente machacado, obteniéndose una solución límpida. Se le añaden 75 cm³ de ácido clorhídrico 5 n y el polifosfato precipita bajo la forma de una masa viscosa que se tritura con una solución de sal ordinaria y que se seca en un desecador de vacío sobre anhídrido fosfórico. Se obtiene así la sustancia en forma de un polvo rosa higroscópico. Se recogen 2,5 gr. Inhibición (20 Y / 4 cm³): 83%.

EJEMPLO 44:

Se disuelven 2,28 gr. de 4,4'-dihidroxidifenil-dimetilmetano en 20 cm³ de piridina anhidra. A -15°, se añade gota a gota, agitando, una solución de 0,62 cm³ de oxiclорuro de fósforo en 5 cm³ de piridina anhidra. La adición dura 3 minutos. Durante la adición, se observa un desprendimiento de calor insignificante. Después de 2 horas en un baño refrigerante, se precipita una cierta cantidad de cristales de cloruro de piridinico. Se mantiene entonces la mezcla a 0° durante 15 horas, después de

283633



lo cual se hace viscosa. Se hidroliza entonces con hielo finamente machacado para obtener una solución límpida así como una masa viscosa. Se añaden a la mezcla 75 cm³ de ácido clorhídrico 5 n y se forma un precipitado en la solución límpida en tanto que la masa viscosa se solubiliza y se desintegra en polvo. Se filtra el precipitado y se le disuelve en una solución 5n de hidróxido sódico. Después de haber agitado varias veces con éter, se añade ácido clorhídrico en exceso a la solución alcalina acuosa para obtener un precipitado blanco de granos finos que se filtra, se lava con agua y se seca. Se recogen 3,2 gr. de un polvo blanco de granos finos insoluble en una solución de bicarbonato sódico y soluble en una solución de hidróxido sódico. Inhibición (0,2 γ / 4 cm³): 82%.

EJEMPLO 45:

Se disuelven 2,14 gr. de p.p'-dihidroxi-difenil-etano en 20 cm³ de piridina anhidra. A -15°, se añade gota a gota, agitando, una solución de 0,62 cm³ de oxiclورو de fósforo en 5 cm³ de piridina anhidra. La adición dura 3 minutos. Durante la adición, se produce un calor insignificante. Al cabo de algunas horas en el baño refrigerante, se forma un precipitado abundante de cloruro de piridinio. Se deja entonces la mezcla durante 15 horas a 0°, lo cual le da una consistencia gelatinosa. Se la hidroliza a continuación con hielo finamente machacado obteniéndose una solución límpida. A esta solución, se añaden 75 cm³ de ácido clorhídrico 5n y se obtiene un precipitado de granos finos que se escurre a la trompa, se lava con agua y se seca en un desecador sobre anhídrido fosfórico.

283633



Se recogen 2 gr. de un polvo casi blanco. El producto es poco soluble en una solución de bicarbonato sódico pero muy soluble en una solución de hidróxido sódico. Inhibición ($20 \gamma / 4 \text{ cm}^3$): 93%.

5
EJEMPLO 46:

Se disuelven 2,12 gr. de 4.4'-diamino-difeniletano en 15 cm^3 de piridina anhidra. Se enfría la solución a -15° y luego se le añade gota a gota, agitando, una solución de $0,62 \text{ cm}^3$ de oxocloruro de fósforo en 5 cm^3 de piridina. La adición dura 4 minutos. Durante la adición, se produce una reacción enérgica y la temperatura aumenta varios grados a pesar del enfriamiento. Al cabo de 2 minutos, la solución comienza a enturbiarse y se forma un precipitado viscoso sobre las paredes del recipiente. Después de media hora, se hidroliza con hielo finamente machacado. El precipitado ya formado no se disuelve porque la polimerización ha progresado demasiado. Se filtra la masa no disuelta y luego se añade ácido clorhídrico a la solución límpida para obtener un precipitado abundante. Se le separa por centrifugación, se le lava y se le seca en un desecador de vacío. Se recogen 0,75 gr. de polvo pardo amarillo, poco soluble en hidróxido sódico. Inhibición ($20 \gamma / 4 \text{ cm}^3$): 75%.

25
EJEMPLO 47:

Se disuelven 2,38 gr. de 2.2'-diamino 4.4'-difetilmetano en 50 cm^3 de piridina anhidra. A -12° , se añade, agitando, una solución de $0,62 \text{ cm}^3$ de oxocloruro de fósforo en 5 cm^3 de piridina anhidra. Después de la adición,

283633



se mantiene la solución durante 7 días a la temperatura ambiente. Durante este tiempo, no se observa ningún cambio. Se calienta entonces la solución durante 1 hora a 100° y, después de enfriar, se la hidroliza con hielo finamente machacado, lo cual da lugar a un precipitado amarillo. Se añade ácido clorhídrico 5n hasta reacción ácida al rojo congo, lo cual aumenta la cantidad de precipitado. Se extrae el precipitado agitándole con hidróxido sódico. Se acidifica la solución con ácido clorhídrico para obtener un precipitado amarillo claro coposo. Cantidad recogida: 1,5 gr. Inhibición ($200 \gamma / 4 \text{ cm}^3$): 64%.

EJEMPLO 48:

Se disuelven 1,84 gr. de p-amino-difenilamina en 25 cm^3 de quinoleina anhidra. Se obtiene una solución muy oscura a la cual se añade, a -12°, una solución de 0,62 cm^3 de oxiclорuro de fósforo en 5 cm^3 de quinoleina anhidra. La adición dura 2,5 minutos. Después de 10 minutos, la mezcla comienza a hacerse viscosa. Al cabo de 5 horas, se la hidroliza con hielo finamente machacado y se la acidifica con ácido clorhídrico 5n. Se obtiene un precipitado amarillo-negro que se escurre a la trompa y que se lava con agua. Se recogen 3,5 gr. Este precipitado es muy poco soluble pero se le puede disolver agitando con hidróxido sódico 2n durante algún tiempo. Inhibición ($200 \gamma / 4 \text{ cm}^3$): 50%.

EJEMPLO 49:

Se disuelve 1,1 gr. de benzidina en una mezcla de 25 cm^3 de éter anhidro y 25 cm^3 de acetona anhidra y des-

283633



pués se añaden 100 cm³ de quinoleina anhidra. Se añade a
-10a, agitando, 0,37 cm³ de oxiclóruo de fósforo en 5
cm³ de quinoleina anhidra. Se deja la solución durante 1
hora en un baño refrigerante y luego durante 7 días a la
temperatura ambiente sin que se observe cambio visible.
Se la hidroliza entonces con hielo finamente machacado y
luego se le añade hidróxido sódico hasta pH 12. Se elimi-
na después la quinoleina agitando con éter. Se evapora la
solución acuosa en vacío obteniéndose un aceite viscoso.
Inhibición (100 γ / 4 cm³): 50%.

EJEMPLO 50:

Las proporciones son las mismas que en el ejemplo
10. La duración de adición es de 7,5 minutos. Se analiza
la solución incolora obtenida, como en el ejemplo 10, sin
encontrar fósforo mineral. Inhibición (calculada sobre
20 γ de materia de partida, en el caso presente hidroqui-
nona, por 4, cm³): 100%. Se regula el pH de la solución
a 7 con bicarbonato sódico y luego se divide la solución
en 2 partes. Se deja reposar una en tanto que se dializa
la otra con agua corriente durante 5 días. Pasado este
tiempo, la primera solución no contiene todavía fósforo
mineral y la inhibición, determinada como se ha indicado
arriba ha bajado a 70%. En la solución dializada, se en-
cuentra 90% del contenido inicial de fósforo y la inhibi-
ción es igualmente de 70% (20 γ / 4 cm³).

Esta experiencia demuestra que la mayor parte de
la hidroquinona está presente bajo la forma de un polifos-
fato de hidroquinona no dializable, de peso molecular ele-
vado, y que el efecto anti-enzimático es inherente a la

283633



fracción no dializable.

EJEMPLO 51:

5 Las proporciones son las mismas que en el Ejemplo
10. Se comienza la adición a una temperatura de 25°. La
adición dura 3,5 minutos. Durante esta adición, la tempe-
ratura sube a unos 50°. Justamente después de la adición,
se forma un precipitado abundante de cloruro de piridinio.
Después de 15 minutos más, la temperatura ha bajado a 35°,
10 aproximadamente, y la mezcla se ha solidificado en una ma-
sa gelatinosa que, después de 15 minutos más, se hidroliza
con hielo finamente machacado. Después de 24 horas, se
obtiene una solución límpida e incolora que da un aceite
amarillo claro por evaporación en vacío. Inhibición (20
15 $\gamma / 4 \text{ cm}^3$): 100%.

EJEMPLO 52:

20 Se disuelven 2,2 gr. de hidroquinona en 20 cm^3 de
piridina anhidra. A -5°, se añade, agitando, una solución
de 3,8 cm^3 de oxiclорuro de fósforo en 10 cm^3 de piridina
anhidra. La adición dura 2 minutos. Justamente después de
la adición, se forma un precipitado abundante de cloruro
de piridinio. Se deja reposar la solución durante una ho-
ra en un baño refrigerante y luego durante 15 horas a la
25 temperatura ambiente, después de lo cual se hidroliza con
hielo finamente machacado. Se obtiene una masa límpida
que, después de evaporación en vacío, da un aceite amari-
llo claro. Inhibición (20 $\gamma / 4 \text{ cm}^3$): 0.

EJEMPLO 53:

30 Se disuelven 2,6 gr. de floroglucina en 20 cm^3 de

283633



piridina anhidra. A -5° , se añade gota a gota, agitando, una solución de $5,7 \text{ cm}^3$ de oxiclورو de fósforo en 10 cm^3 de piridina anhidra. La adición dura 4 minutos. Después de otros 15 minutos más en el baño refrigerante, la mezcla se ha solidificado en una masa semisólida. Después de 45 minutos todavía en el baño refrigerante y al cabo de 15 horas más a temperatura ambiente, se hidroliza la mezcla con hielo finamente machacado, lo cual da una solución casi límpida. Por evaporación en vacío, se obtiene un aceite. Inhibición ($200 \gamma / 4 \text{ cm}^3$): 40%. Si se hace la misma experiencia con 7 cm^3 de oxiclورو de fósforo, la inhibición ($200 \gamma / 4 \text{ cm}^3$) es nula.

EJEMPLO 54:

Se disuelven 0,8 gr. de nafto-resorcina en 15 cm^3 de piridina anhidra. Se enfría la solución a -10° y luego se le añade, agitando y enfriando, una solución de $0,5 \text{ cm}^3$ de oxiclورو de fósforo en 5 cm^3 de piridina anhidra. La adición dura 5 minutos. El color de la solución, pardo oscuro al principio, se aclara poco a poco. Después de la adición, se deja reposar la solución durante 1 hora en un baño refrigerante y luego durante 15 horas a la temperatura ambiente. Se la hidroliza entonces con hielo finamente machacado: obteniéndose una solución límpida que, por evaporación en vacío, da un aceite pardo. Inhibición ($20 \gamma / 4 \text{ cm}^3$): 77%.

EJEMPLO 55:

Se disuelven 1,6 gr. de 1.5-dihidroxi-naftaleno en 20 cm^3 de piridina anhidra. A -10° , se añade, agitando,

283633



una solución de $1,0 \text{ cm}^3$ de oxiclورو de fósforo en 10 cm^3 de piridina anhidra. La adición dura 3 minutos. Se deja entonces reposar la solución durante 1 hora en un baño refrigerante y luego durante 15 horas a la temperatura ambiente, lo que origina un precipitado insignificante. Después de hidrolizar con hielo finamente machacado se obtiene una solución límpida que da un aceite por evaporación en vacío. Inhibición ($20 \gamma / 4 \text{ cm}^3$): 100%.

EJEMPLO 56:

Se disuelven 1,75 gr. de 2-metilnafto-hidroquinona en 20 cm^3 de piridina anhidra. Se enfría la solución a -10° y luego se añade, enfriando y agitando continuamente, una solución de 1 cm^3 de oxiclورو de fósforo en 10 cm^3 de piridina anhidra. La adición dura 8 minutos. La solución, que al principio era roja oscuro, cambia a amarillo claro durante la adición. Después de la adición, se deja reposar la solución durante 1 hora al baño refrigerante y luego durante 15 horas a la temperatura ambiente, sin observar cambio visible. Se hidroliza con hielo finamente machacado y se obtiene una solución límpida. Esta última, por evaporación en vacío, da un aceite que tiene una inhibición ($20 \gamma / 4 \text{ cm}^3$) de 100%.

EJEMPLO 57:

Se disuelven 1,3 gr. de 1.2.7-hidroxiantraquinona en 30 cm^3 de piridina anhidra. A -15° , se añade, agitando, una solución de $0,7 \text{ cm}^3$ de oxiclورو de fósforo en 4 cm^3 de piridina anhidra. La adición dura 3 minutos. Después de la adición, la solución, que está todavía oscura, se man-

283633



tiene durante 1 hora en el baño refrigerante formándose un precipitado. Después de 15 horas más a la temperatura ambiente, se hidroliza con hielo finamente machacado con lo cual se disuelve todo. Se evapora la solución en vacío obteniéndose un aceite. Inhibición (20 γ / 4 cm³): 95%.

EJEMPLO 58:

Se disuelven 1,3 gr. de p-nitrobenceno-azo-resorcina en 35 cm³ de piridina anhidra. A -10°, se añade, agitando, una solución de 0,5 cm³ de oxiclورو de fósforo en 5 cm³ de piridina anhidra. Se mantiene la solución, que tiene todavía color oscuro, durante 1 hora en el baño refrigerante y luego durante 15 horas a la temperatura ambiente, sin observar cambio. Se la hidroliza entonces con hielo finamente machacado obteniéndose una solución límpida que se evapora en vacío. El aceite obtenido tiene una inhibición (20 γ / 4 cm³): 44%.

EJEMPLO 59:

Se disuelven 1,98 gr. de 4.4'-diamino-difenilmetano en 25 cm³ de quinoleína anhidra. A -12°, se le añade, agitando, una solución de 0,62 cm³ de oxiclورو de fósforo en 5 cm³ de piridina anhidra. Después de 15 minutos en el baño refrigerante, la solución se ha espesado. Se la hidroliza entonces con hielo finamente machacado y se la divide en dos capas. Se añade ácido clorhídrico 5n hasta reacción ácida al rojo congo. La quinoleína se disuelve entonces y precipita una masa viscosa y gelatinosa. Inhibición (150 γ / 4 cm³): 92%.

283633



EJEMPLO 60:

Se disuelven 1,33 gr. de 4.4'-dihidroxi difenilsulfo-
xadieno en 20 cm³ de piridina anhidra. Se enfría la solu-
ción a 14° y luego se le añade gota a gota, agitando, una
5 solución de 0,31 cm³ de oxícloruro de fósforo en 5 cm³ de
piridina anhidra. La adición dura 3 minutos. Durante la
adición se produce un calor insignificante. Se deja la
mezcla durante 3 horas todavía en el baño refrigerante y
luego durante 20 horas a 0°. Al cabo de este tiempo, la
10 mezcla se ha hecho gelatinosa. Se la hidroliza entonces
con hielo finamente machacado obteniéndose una solución
límpida. Se añaden 75 cm³ de ácido clorhídrico 5 n a esta
solución y, después de secar, se obtiene un polvo "crema"
claro. Este producto es poco soluble en una solución de
15 bicarbonato sódico pero muy soluble en hidróxido sódico.
Inhibición (20 Y/ 4 cm³): 95%.

EJEMPLO 61:

Se disuelven 2,48 gr. de 4.4'-diamino difenilsulfo-
20 fona en 15 cm³ de piridina anhidra. A -12°, se añade, go-
ta a gota, agitando, una solución de 0,62 cm³ de oxícloru-
ro de fósforo en 5 cm³ de piridina anhidra. La adición du-
ra 5 minutos. Después de 1 hora aproximadamente en el ba-
ño refrigerante, la solución se vuelve turbia. Se hidrolí-
25 za entonces con hielo finamente machacado y se obtiene
una solución límpida a la cual se añaden 75 cm³ de ácido
clorhídrico 5 n, lo cual origina un precipitado pulveru-
lento rojizo que se escurre a la trampa y se lava con áci-
do clorhídrico diluido. Se le seca en un desecador de va-
30 cío sobre anhídrido fosfórico e hidróxido potásico. Se re

283633



cogen 2,5 gr. de un polvo rosa que es insoluble en una solución de bicarbonato sódico pero muy soluble en hidróxido sódico. Inhibición ($20 \gamma / 4 \text{ cm}^3$): 79%.

EJEMPLO 62:

5

Se disuelven 1,22 gr. de 2.4.4'.6-tetrahidroxi-benzofenona en 15 cm^3 de piridina anhidra. A -10° , se añade gota a gota una solución de $0,47 \text{ cm}^3$ de oxícloruro de fósforo en 5 cm^3 de piridina anhidra. La adición dura 5 minutos. Justamente después de la adición, la solución se enturbia y comienza a formarse un precipitado amarillo de granos finos. Después de 45 minutos todavía en el baño refrigerante, se hidroliza la mezcla con hielo finamente machacado. Al cabo de una hora a la temperatura ambiente, se ha disuelto todo. Se evapora en vacío la solución limpia obteniéndose un aceite pardo-amarillo. Se le disuelve en una solución de bicarbonato sódico y se le agita varias veces con éter. Se añade ácido clorhídrico $2n$ a la solución acuosa y se satura la solución con sal ordinaria. Precipita una masa viscosa pardo rojiza que se tritura con una mezcla de acetona y éter en un mortero. Se obtiene un polvo pardo rojo después de secar. Se recogen 0,9 gr. La sustancia es muy soluble en agua. Inhibición ($20 \gamma / 4 \text{ cm}^3$): 100%; ($2 \gamma / 4 \text{ cm}^3$): 38%.

10

15

20

25

EJEMPLO 63:

Se calienta una mezcla de 22 gr. de hidroquinona y $19,2 \text{ cm}^3$ de oxícloruro de fósforo en un matraz provisto de condensador de reflujo y de un tubo de cloruro cálcico. Se eleva lentamente la temperatura y la hidroquinona se

30

283633



disuelve. A 110°, comienza a producirse un desprendimiento de ácido clorhídrico. Se eleva la temperatura lentamente a 200° durante 6 horas y se mantiene así durante media hora más cesando el desprendimiento de ácido clorhídrico. Después de enfriamiento, se vierte el producto viscoso sobre hielo y se deja reposar durante 1 hora, agitando. Se continúa la agitación. Se añade bicarbonato sódico hasta pH 7 y se obtiene una solución incolora y límpida. Se añade ácido clorhídrico concentrado en exceso separándose un aceite incoloro. Se lava este aceite con ácido clorhídrico 5*n* y se seca en vacío sobre anhídrido fosfórico e hidróxido sódico. Se recogen 25 gr. de un producto viscoso e incoloro que es higroscópico y soluble en agua. Inhibición (200 γ / 4 cm³): 80%.

15

EJEMPLO 64:

Se calienta una mezcla de 22 gr. de resorcina y 19,2 cm³ de oxícloruro de fósforo como en el ejemplo precedente, para obtener una solución límpida de color rojo. El desprendimiento de ácido clorhídrico comienza a 130° y la temperatura se eleva a 170° en el curso de 2 horas, manteniéndola en este valor durante 12 horas. Se trata la mezcla de reacción como se ha descrito en el ejemplo precedente. Se recogen 21 gr. de un producto viscoso pardo-amarillo que es higroscópico y soluble en agua. Inhibición (200 γ / 4 cm³): 75%.

25

EJEMPLO 65:

Se mezclan 25,2 gr. de floroglucina con 27 cm³ de oxícloruro de fósforo. Se observa inmediatamente una reac

30

283633



ción violenta así como un desprendimiento de calor y de ácido clorhídrico. Cuando se aminora el desprendimiento de ácido clorhídrico, se calienta la mezcla a 130° durante el curso de dos horas y se la mantiene a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla se solidifica entonces y el desprendimiento de ácido clorhídrico cesa. Después de enfriar, se hidroliza la masa de reacción con hielo y se tritura la sustancia sólida precipitada, con agua, en un mortero. Se obtiene un polvo rojo que se lava por centrifugación, primero con agua y luego con acetona, y últimamente con éter. Se recogen 42 gr. de un polvo rojo insoluble en todos los disolventes usuales. El análisis da un contenido en humedad de 28% y un contenido de fósforo de 16,6%, calculado sobre una muestra seca.

El producto de condensación insoluble puede transformarse en polifosfato de floroglucina soluble por hidrólisis. Se hierven 5 gr. con 100 cm³ de ácido clorhídrico deci-normal, a reflujo. Después de ebullición durante 6 horas, se forma una solución límpida que se neutraliza con una solución di-normal de hidróxido sódico y que se dializa. Después de evaporación en vacío, se obtiene la sal sódica en forma de un polvo higroscópico. Se recogen 2 gr. La inhibición (20 γ / 4 cm³) es de 80%.

EJEMPLO 66:

Se calientan 12,6 gr. de floroglucina, 50 cm³ de dioxano y 13,5 cm³ de oxiclورو de fósforo, durante 5 horas, al baño maria hirviente, con reflujo, después de lo cual ha terminado el desprendimiento de ácido clorhídrico. Por enfriamiento, la mezcla de reacción se solidifi

283633



ca en un gel de color rojo. Se le hidroliza entonces con hielo y se le calienta durante algunos minutos al baño maria hirviente, lo. cual da una solución límpida. Se neutraliza esta solución con una solución bi-normal de hidróxido sódico hasta pH 7 y luego se la dializa. Después de evaporación en vacío, la sal sódica de polifosfato de flo
5 roglucina se presenta bajo la forma de un polvo higroscópico. Se recogen 14,5 gr. La inhibición ($20 \times / 4 \text{ cm}^3$) es de 65%.

10

N O T A

Los puntos de invención propia, no nueva, pero no
15 establecida, practicada ni divulgada en España, que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Introducción, por DIEZ años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento de producción de sustancias anti-enzimáticas, según el cual se condensan sustancias
20 que aportan grupos de ácidos fosfórico, con inclusión de los grupos de ácido tiofosfórico, tales como oxiclorigo de fósforo y clorigo de tio-fosforilo, o una de estas sustancias unidas al clorigo de fosfenilo, con compuestos aromáticos o aromático-alifáticos que contienen por lo me
25 nos tres grupos OH, SH o NH yuxtannucleares o solamente dos de estos grupos en posiciones distintas del aorto uno con relación a otro, para formar productos de condensación que contienen hidroxilos libres unidos a los átomos de fósforo y con un peso molecular que es superior a
30 2000 pero, por lo demás no tan elevado que impida que la

283633



sustancia sea soluble en soluciones acuosas de álcalis, in ter rumpi é nd os e la condensación por una hidrólisis y, even tual mente, por una despolimerización cuando ha sido alcan-
zado el peso molecular deseado.

5 2.- Un procedimiento según el punto 1, caracteriza-
do porque se efectúa la condensación en presencia de un
agente de condensación, tal como una amina terciaria.

10 3.- Un procedimiento según el punto 1, caracteri-
zado porque durante la condensación se disuelven los reac-
tivos en los disolventes indiferentes, en el agente de con-
densación, o en una mezcla de disolvente indiferente y a-
gente de condensación.

15 4.- Un procedimiento según el punto 1, caracteri-
zado porque en el medio anhidro se mantienen condiciones
favorables a la condensación, por ejemplo por enfriamien-
to, adición lenta del agente de fosforización o del agen-
te de condensación, adición discontinua de estos agentes,
reposo o combinación de varias de estas medidas, hasta
que por lo menos haya sido alcanzado el grado deseado de
20 condensación, luego se interrumpe la condensación por hi-
drólisis, y si ha sido llevada demasiado lejos, por despo-
limerización, por ejemplo por acción de agua, de ácido o
de álcali y, eventualmente, por caldeo, hasta que se haya
alcanzado el peso molecular deseado para el producto.

25 5.- Un procedimiento de producción de sustancias
anti-enzimáticas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede, representado en los dos dibujos que se acompañan y
para los fines que se han especificado.

283633



Esta Memoria consta de sesenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

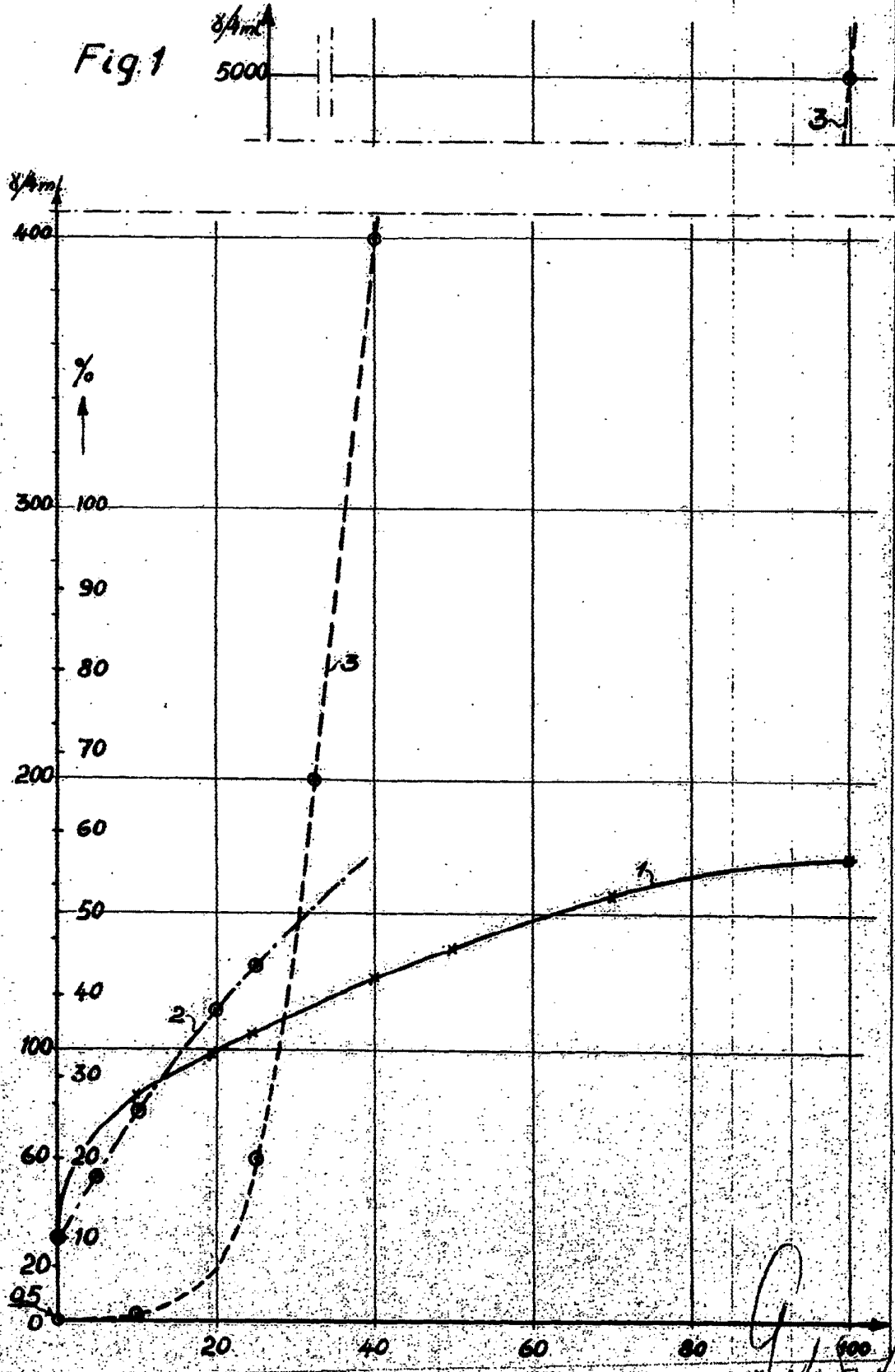
10 MAR. 1963

Alvaro de Eizabara
Com. Director

283833



Fig. 1



[Handwritten signature]
 Alberto de Elzabarr
 Ing. P. de

